

REVISIÓN

PROTONTERAPIA Y CÁNCER: HORIZONTE CLÍNICO 2030 EN ESPAÑA

PROTON THERAPY AND CANCER: CLINICAL HORIZON 2030 IN SPAIN

Felipe Ángel Calvo Manuel¹; Antonio Gómez Caamaño²; Carlos Ferrer Albiach³; María del Carmen Rubio Rodríguez⁴; Antonio José Conde Moreno⁵; Jordi Giralt López de Sagredo⁶; Javier Serrano Andreu⁷; Javier Aristu Mendióroz⁸.

1. Catedrático – Director del Departamento de Oncología Radioterápica de la Clínica Universidad de Navarra. Director Científico de la Unidad de Protonterapia del Cancer Center de la Clínica Universidad de Navarra (CUN). Grupo de trabajo de Protonterapia de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.
2. Jefe de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Presidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).
3. Jefe de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Coordinador del Área de Oncología. Expresidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)
4. Jefa de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario HM Sanchinarro (Madrid). Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC). Presidenta Electa de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).
5. Jefe de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. Grupo de Trabajo de Protonterapia de la SEOR.
6. Jefe de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. Grupo de Trabajo de Protonterapia de la SEOR.
7. Presidente electo de la SEOR. Departamento de Oncología Radioterápica. Unidad de Protonterapia del Cancer.
8. Consultor del Departamento de Oncología Radioterápica. Director Clínico de la Unidad de Protonterapia del Cancer Center de la Clínica Universidad de Navarra (CUN). Campus Madrid.

Palabras clave:

Protonterapia;
Radioterapia;
Tratamiento del
cáncer;
Terapia por iones;
Tecnología de
radiación con
partículas.

Keywords:

Proton therapy;
Radiotherapy;
Cancer treatment;
Ion therapy;
Technology of
particle therapy.

Resumen

La protonterapia es una técnica de radioterapia oncológica con haz externo que aporta una exactitud y precisión dosimétrica extrema, minimizando la exposición a radiación ionizante dispersa e innecesaria para los tejidos normales no afectados por cáncer. Esta tecnología requiere inversiones de alto coste, pero su ritmo de implantación es exponencial en los últimos 15 años. En 2023 tiene una carta de presentación competitiva en el entorno sanitario internacional: más de 128 centros activos (46 en EE.UU). La progresión de la actividad clínica en protonterapia identifica la siguiente secuencia: más de 55.000 pacientes tratados hasta 2006, más de 75.000 en 2010, más de 100.000 en 2014 y 312.000 en mayo 2023. Están registrados adicionalmente 38 centros de protonterapia en construcción y 29 en planificación (entre ellos los 10 centros previstos en el Sistema Nacional de Salud). Se han revisado las evidencias clínicas más robustas publicadas a partir de 2010. En estudios evaluados con más de 30.000 pacientes, se observan resultados maduros, reproducibles entre instituciones expertas donde el beneficio dosimétrico permite establecer niveles de beneficio clínico en el contexto del dinamismo del tratamiento multimodal del cáncer. El horizonte clínico en los próximos años se construirá con la evidencia en desarrollo. La base de registro de estudios clínicos más acreditada internacionalmente (*clinicaltrials.gov*) contiene información sobre 484 estudios clínicos con protonterapia. El horizonte clínico 2030 de la protonterapia en España, participa del impulso internacional de la última década, pero en un contexto excepcional de disponibilidad del recurso por la donación al SNS, de 10 unidades de protonterapia por la Fundación Amancio Ortega. Esta acción singular y admirable de patrocinio, permitirá avanzar mediante esta disponibilidad tecnológica en la cabecera del paciente. La Sociedad Española de Oncología Radioterápica tiene el compromiso de favorecer el acceso a protonterapia de los pacientes candidatos a un beneficio clínico significativo.

Abstract

Proton therapy is the external beam irradiation technique that, by providing extreme dosimetric accuracy, minimises exposure to unnecessary disperse ionising radiation effects to normal, non-cancerous tissues. This technology requires high-cost investments, but its rate of implementation has been exponential over the last 15 years. In 2023, proton therapy will have a competitive business portfolio in the international healthcare environment: more than 128 active centres (46 in the USA). The progression of clinical activity in proton therapy identifies the following sequence: more than 55,000 patients treated until 2006, more than 75,000 in 2010, more than 100,000 in 2014 and 312,000 in May 2023. In addition, 38 proton therapy centres under construction and 29 in planning (including the next 10 planned in the National Health System, SNS) are registered. The most robust clinical evidence published since 2010 has been reviewed. Among the studies evaluated (>30,000 patients analysed), mature results are observed, reproducible among expert institutions, where the dosimetric benefit allows establishing levels of clinical benefit in the context of the dynamism of multimodal cancer treatment. The 2030 clinical horizon of proton therapy in Spain, will be aligned to the international impulse of the last two decades, but in an exceptional context of availability of the technological resource due to the recent donation to the SNS of 10 proton therapy units by the Amancio Ortega Foundation. This singular (admirable) action of sponsorship does impulse the promotion of health in the Spanish population and will allow extreme technological availability, literally at the patient's bedside. The Spanish Society of Radiation Oncology has the compromise to impulse research, development, and innovation at the service of the patients and society.

INTRODUCCIÓN

Protonterapia y cáncer: antecedentes en la Real Academia Nacional de Medicina de España

La protonterapia como componente terapéutico oncológico fue revisada en la RANME en 2016 (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). En el contexto temporal de aquella sesión ordinaria no existía ninguna previsión de incorporar al sistema sanitario asistencial español esta tecnología. En el mes de noviembre de 2023 (fecha prevista para una nueva sesión ordinaria revisando la evidencia y proyectando un horizonte de crecimiento muy rápido en España), se habrán tratado más de 1.000 enfermos en los dos centros de protonterapia implantados en Madrid. Los argumentos utilizados en 2016 mantienen validez en el momento actual, pero la dinámica de cambio asistencial oncológico multidisciplinar impone actualizar las tendencias de uso y los criterios de eficiencia emergentes.

La aportación clínica de la protonterapia en la era de la medicina de precisión se apoya en: interdisciplinariedad multiespecialista e individualización sobre la expresión molecular del tejido tumoral. La tendencia actual permite aventurar que probablemente cada paciente tiene su tumor y cada componente tumoral dentro del mismo paciente (metástasis, tumor primario, recurrencias) tiene su propia biología de curación y de progresión, adaptada de forma individual a cada huésped.

SÍNTESIS

1. Horizonte 2030: la transición tecnológica del haz de protones

La radioterapia del cáncer contribuye en la actualidad a la curación de 1 de cada 2 pacientes que la necesitan, es eficiente en 2 de cada 3 pacientes en la paliación de sus síntomas y globalmente es un recurso asistencial decisivo para atender el proceso oncológico en 3 de cada 4 pacientes diagnosticados de cáncer. La estimación para 2020 y 2025 en el sistema sanitario de los Estados Unidos de América y la Unión Europea calcula un incremento global del 25% en sus indicaciones en el conjunto de las enfermedades oncológicas.

Los protones son partículas cargadas positivas con una masa determinada ($1,67 \times 10^{-27}$ kg) que propagan su energía por corpúsculos que viajan a través de la materia. Al interactuar con el medio ceden energía de diferentes maneras. Se postula que los protones tienen una mayor Transferencia Lineal de Energía (LET, por sus siglas en inglés) con alta densidad de efecto biológico en su trayectoria y por ello, alto poder tumoricida en situaciones clínicas de hipoxia celular o radio-resistencia intrínseca a la irradiación con fotones o electrones. La experiencia clínica demuestra efectos diferenciales específicamente descritos en pacientes supervivientes con tumores del sistema nervioso central (mejor estudiados en los cambios radiológicos en la región del tronco cerebral), que permiten el estudio predictivo de regiones

anatómicas con radiobiología diferencial en su LET-sensibilidad.

El pico de Bragg representa el comportamiento característico del haz de protones en su interacción con la materia: es el espacio de máximo depósito de energía y área de máximo efecto terapéutico. Para lograr rentabilidad clínica debe coincidir la región con la profundidad a la que se encuentra el tumor o volumen diana radioterápico (*target*).

El sistema de “barrido activo” permite una distribución dosimétrica de gran conformación. La radioterapia de intensidad modulada con protones (IMPT) se genera al utilizar varias incidencias confluentes, con el fin de lograr conformaciones óptimas en la distribución de dosis en relación con el tumor, mediante una planificación dosimétrica inversa. Esta tecnología se considera el estándar asistencial en el momento actual.

La irradiación de tejidos normales (dosis bajas o intermedias de irradiación en tejidos normales) es un objetivo que debe evitarse en el progreso radioterápico, su efecto biológico está insuficientemente estudiado y es una variable radiobiológica que debe erradicarse, por innecesaria (1). La radioterapia exacto-precisa permite explorar la radiobiología del hipofraccionamiento, la radiobiología del depósito heterogéneo de la dosis en un volumen blanco (adaptados a componentes bio-heterogéneos) y la radiobiología de la interacción de fármacos inmunomoduladores.

En la transición tecnológica más avanzada del haz de protones está la administración en modo FLASH (tasa de dosis altísima, 30 Gy por debajo del segundo de administración), los haces de muy pequeñas dimensiones (*minibeams*) y administrados en forma de retícula y la arcoterapia (2).

2. El dilema asistencial: beneficio dosimétrico versus beneficio clínico

El beneficio clínico tiene escalas de evaluación en el contexto de uso de fármacos y especialmente en su proceso de aprobación, mayoritariamente en programas terapéuticos sin intención curativa. La tecnología diagnóstica y terapéutica tiene carencias metodológicas para aplicar las escalas de impacto asistencial utilizadas en parámetros farmacológicos, ya que deben evaluar la magnitud de la inversión inicial y sus componentes de gasto y consumo en la práctica diaria. Existen diversos modelos tecnológicos y estructurales disponibles para el tratamiento de cáncer con protonterapia en pacientes oncológicos. Se identifica una progresión exponencial de estas instalaciones a partir del año 2000. Al margen de las actualizaciones tecnológicas posibles, la protonterapia en 2023 tiene una carta de presentación competitiva en el entorno sanitario internacional: más de 128 Centros activos (46 en EE.UU.). La progresión de la actividad clínica en protonterapia identifica

la siguiente secuencia: más de 55.000 pacientes tratados hasta 2006, más de 75.000 en 2010, más de 100.000 en 2014 y 312.000 en mayo 2023. Se describen adicionalmente 38 centros de protonterapia en construcción y 29 en planificación, entre ellos están los 11 próximos previstos en el sistema público de salud español. La evidencia en protonterapia se construye mediante el acceso a esta tecnología de pacientes y el registro de los elementos de beneficio clínico y tienen un contexto de seguimiento a largo plazo: solo la toxicidad aguda es registrable precozmente, mientras que la toxicidad crónica, el control local y la supervivencia requieren seguimientos a largo plazo. La métrica del beneficio clínico medido como calidad de vida en protonterapia en pacientes oncológicos es emergente.

En la práctica clínica común y actualizada existen elementos de confusión intrínsecos para interpretar beneficio clínico y coste-eficacia. Se ha introducido el concepto “**costicidad**” como el coste de la toxicidad inducida y su soporte hospitalario y farmacológico. Los datos clínicos más recientes comunicados en pacientes tratados con protonterapia confirman una mejoría significativa en la tolerancia a la radioquimioterapia radical en diversos cánceres humanos. En la Universidad de Pennsylvania (estudio con 1.483 pacientes, periodo 2011-2016) han comprobado que en esquemas terapéuticos de alta toxicidad multimodal (radioquimioterapia intensiva en cáncer localmente avanzado de diferentes orígenes y localizaciones anatómicas) la incidencia de toxicidad grave (grado 3 o superior) fue significativamente inferior en la cohorte de pacientes tratados con protonterapia (10%) respecto a los tratados con fototerapia (28%), con menor empeoramiento del estado general y menor incidencia de hospitalizaciones no previstas (3). Es importante reflexionar que detrás de *costicidad*, en términos de gestión económica, hay costes que no se sustancian económicamente: hay sufrimiento, discapacidad, compromiso de la calidad de vida e impacto sociolaboral.

3. Criterios de elección de categorías oncológicas candidatas a protonterapia

Las indicaciones de protonterapia validadas en la actualidad para cobertura sanitaria por la **American Society of Radiation Oncology** (ASTRO website, 2017) definen dos categorías (*medical necessity* y *evidence development*) en términos de recomendación para cobertura de financiación asistencial. No existe un criterio equivalente en la Unión Europea propuesto por la ESTRO (**European Society of Radiation Oncology**). El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR 2023) está desarrollando una actualización de sus recomendaciones basadas en la dinámica de la evidencia publicada: se agruparán las indicaciones clínicas de uso asistencial de protonterapia en “recomendada”, “recomendable” y “en desarrollo”.

Los resultados clínicos basados en tratamientos emergentes necesitan un tiempo de maduración y una metodología de comparación que permita definir las indicaciones de más valor en el contexto de la radioterapia exacto-precisa disponible actualmente. Existen resultados maduros favorables a uso de protonterapia en indicaciones extremas de cáncer radio-resistente, de evolución indolente, pero de naturaleza muy infiltrativa y lesiones extensas y en pacientes con necesidad de re-irradiaciones por oligorecurrencias intensamente sintomáticas.

Desde el punto de vista metodológico la protonterapia del cáncer puede estudiarse en los resultados obtenidos en las tres indicaciones clásicas para evaluar tecnología radioterapia:

- **Indicación estándar/convencional:** mejor tratamiento disponible.
- **Indicaciones potenciales:** mejor índice terapéutico.
- **Indicaciones basadas en modelos:** mejoría de la eficiencia clínica.

Se describen a continuación los datos obtenidos de una revisión bibliográfica selectiva, favoreciendo el análisis de resultados en indicaciones consolidadas descritos en las publicaciones más actualizadas e influyentes disponibles y los datos comparativos con otras tecnologías de radioterapia obtenidos en revisiones sistemáticas, preferentemente, en el periodo 2015-2023. La evidencia clínica disponible en el periodo anterior a 2015 fue comunicada en la Real Academia Nacional de Medicina de España y publicada en Anales (Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

3.1. Modelos de cáncer con evidencia clínica consolidada: categorías de recomendación como “*mejor opción radioterápica / necesidad médica*” de la American Society of Radiation Oncology (ASTRO)

Las indicaciones de protonterapia validadas en la actualidad para cobertura sanitaria por la **American Society of Radiation Oncology** (ASTRO website 2017) en la categoría *medical necessity* incluyen: todos los tumores pediátricos, tumores benignos y malignos del sistema nervioso central, tumores de la base del cráneo, tumores de la medula espinal, cáncer avanzado de cabeza y cuello, sarcomas retroperitoneales, hepatocarcinoma, tumores orbitarios y oculares, re-irradiaciones y necesidad de radioterapia en pacientes con síndromes genéticos de alta sensibilidad a irradiación.

Protonterapia en cáncer pediátrico: práctica asistencial optimizada

Existe un criterio común en considerar la protonterapia como la mejor alternativa de radioterapia externa disponible para pacientes con cáncer en

edad pediátrica que necesite este componente terapéutico (**figura 1**). Se trata de extender el beneficio dosimétrico de la protonterapia a la minimización de efectos funcionales, la mejoría de la calidad de vida de los largos supervivientes y evitar el desarrollo de cáncer radio-inducido. La protección de la neurocognición ha sido revisada por extenso en la RANME en 2016 (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). Es un efecto trasversal detectable tanto en irradiación focal como cráneo-espinal. La revisión sistemática más reciente se ha comunicado recientemente por un grupo liderado por investigadores españoles (4). Los datos analizados fueron generados en 10 estudios con 630 pacientes con edades entre 1y 20 años. Los pacientes que pertenecen a la cohorte de protonterapia obtuvieron puntuaciones superiores significativamente en los parámetros de neurocognición evaluados: inteligencia, comprensión verbal, índices de razonamiento, integración visual motora y memoria verbal. El riesgo de cáncer radioinducido en cohortes de pacientes tratados con protonterapia ha sido descrito en detalle previamente (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). En los modelos dosimétricos estudiados el riesgo de cáncer radio-inducido era significativamente inferior en el escenario de protonterapia, hallazgo no cuestionado hasta el momento.

La revisión sistemática exhaustiva sobre protonterapia del cáncer pediátrico (5) analiza los datos disponibles en las 3 bases de datos bibliográficas más relevantes el periodo 2007 – 2015. En los 23 artículos seleccionados (aproximadamente 650 pacientes), no existen estudios aleatorizados, 2 eran comparativos y 20 retrospectivos. Identifica limitaciones metodológicas respecto a la comunicación de resultados en 15 variedades histológicas que incluyen subtipos de sarcomas y gliomas.

En cáncer pediátrico, los esfuerzos por promover el mejor proceso asistencial posible han llevado a una cultura de la protocolización que asegura estándares terapéuticos y una tendencia a la innovación en situaciones de cáncer grave, difícilmente curable. La radioterapia es un componente especialmente valorado en términos de contribuir al control del cáncer con mínimas secuelas tardías. Se ha evaluado el beneficio de referir pacientes a unidades de protonterapia. En 24 pacientes consecutivos del periodo 2010 – 2013 se observó que el tiempo medio para iniciar protonterapia fue de 5 semanas, la dosimetría de la irradiación cráneo-espinal disminuía significativamente la contribución de la irradiación a pulmones, corazón, tiroides, cólea y pituitaria en localizaciones cervicales o craneales.

Minimización del riesgo de cáncer radioinducido

En protonterapia la dosis integral recibida en cada tratamiento es menor e induce una disminución drástica del volumen de tejidos normales innecesariamente irradiados, beneficio preservador que

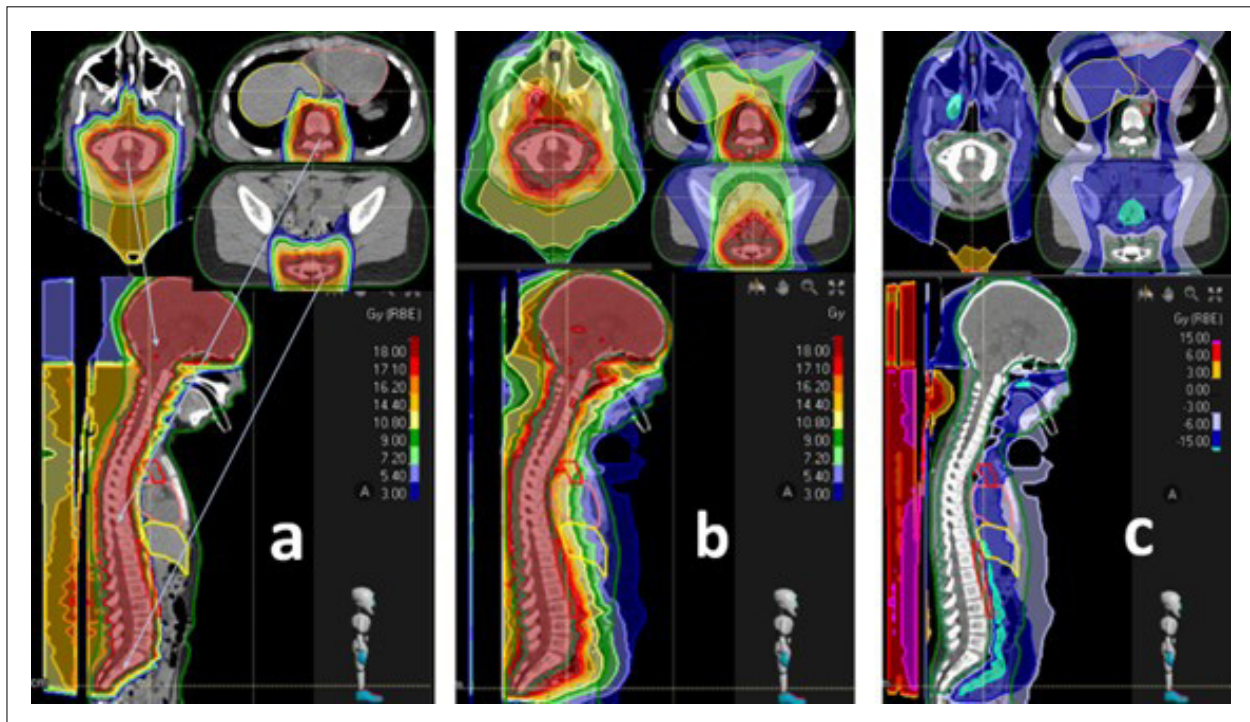


Figura 1. Comparación dosimétrica entre protonterapia y fotonterapia (técnica de VMAT) en irradiación craneoespinal. Se representan las distribuciones dosimétricas anatómicas mediante curvas de isodosis en los niveles de fosa posterior, tórax y abdomino-pélvico: a) protonterapia (la distribución dosimétrica se ajusta al espacio meníngeo) sin irradiación dispersa innecesaria; b) fotones VMAT (la distribución dosimétrica se ajusta al espacio meníngeo) con irradiación dispersa innecesaria significativa en estructuras como corazón, pulmones, hígado, mama, intestino, sangre circulante, ovarios, etc.; c) diferencial de dosis entre protonterapia y fotonterapia (representación gráfica del exceso de dosis innecesaria y su distribución anatómica).

es decisivo en la población oncológica pediátrica. Se han propuesto modelos predictivos para cuantificar la reducción de riesgo atribuible de desarrollar un segundo tumor. Esta información se ha discutido previamente en la RANME (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). Los datos más recientes analizan 549 pacientes tratados con haces pasivos de protones y supervivientes más de 5 años. En el 11% de los pacientes se diagnosticó un segundo cáncer, con una incidencia acumulativa a los 10 años del 3,1%. Solo se identificó este evento en un paciente irradiado con más de 5 años y 5 pacientes tenían un síndrome de predisposición genética asociado. Todos los nuevos cánceres se desarrollaron en la región dosimétrica de alta dosis (6).

Reirradiación con protones

La reirradiación con protones es una técnica segura con resultados valorables. Los datos clínicos son difíciles de evaluar dado que siempre se tratan de series de pacientes con patología y sintomatología muy heterogénea e indicaciones individualizadas, elementos que limitan la generalización de resultados.

La radioterapia con protones ha sido utilizada en estos contextos con resultados favorables.

La Universidad de Pennsylvania ha comunicado un estudio prospectivo fase II que estudia la viabilidad de reirradiación de tumores esofágicos, en cuanto a viabilidad del plan radioterápico y efectos secundarios agudos, con resultados favorables. Este dato está desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

La reirradiación en el tejido del sistema nervioso central tiene como particularidad la presencia de estructuras adyacentes muy radiosensibles (tronco del encéfalo, vía óptica, médula espinal, hipocampos, etc.) cuyos efectos secundarios pueden resultar fatales. Este dato está desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). Los resultados sugieren que la reirradiación con protones añade supervivencia (con riesgo de toxicidad tardía) a pacientes seleccionados previamente resistentes a protonterapia en cohortes seleccionadas de pacientes recurrentes con cáncer de cabeza y cuello y sistema nervioso central (7).

Melanoma uveal

El melanoma es el tumor intraocular más frecuente en adultos (2.200 casos por año en EE.UU.). El

tratamiento con protones permite administrar altas dosis de radiación, con márgenes muy estrechos y disminuir el riesgo de efectos secundarios.

Es factible tratar tumores voluminosos (hasta 24mm) sin necesidad de utilizar técnicas invasivas. Los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis del grupo de la Clínica Mayo en cuanto a recurrencia local (OR, 0.22, 95% CI, 0.21-0.23) muestran mejoría significativa para la protonterapia con tasas de enucleación y mortalidad comparables con la braquiterapia. En cuanto a la toxicidad, se demuestra una disminución significativa de la retinopatía post-rádica, así como en la aparición de cataratas radio-inducidas.

El grupo de investigación de tecnologías emergentes de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) (8) en su informe publicado en 2012 sobre protonterapia incluye el melanoma uveal como patología que se beneficia clínicamente de su uso, sobre todo los tumores más voluminosos.

Cordomas y condrosarcomas

El tratamiento con radioterapia es imprescindible para conseguir tasas de control local aceptables. Su localización más frecuente en la base del cráneo y representa un reto terapéutico por la proximidad a estructuras vasculonerviosas de la zona que son dosis-limitantes. La radioterapia con protones consigue escalar a dosis por encima de los 70 Gy con aceptable toxicidad para los órganos de riesgo y obtiene unas tasas de control local de la enfermedad excelente. Se considera que se ha alterado la historia natural de esta enfermedad con un control local a los cinco años del 69% en cordomas y del 80% en condrosarcomas. Se han presentado en detalle datos sobre resultados de protonterapia en condrosarcomas (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

La cohorte institucional norteamericana más numerosa de cordomas publicada describe 100 pacientes tratados ente 2010 y 2018 por el grupo cooperativo de New York (9). La dosis media de protonterapia fue de 74 Gy (RBE), 35% tratados con PBS y el 85% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente. El control local y la supervivencia a 3 años fue de 94% y 83%, respectivamente. La toxicidad fue mínima (8 pacientes con eventos grado 2 o menores). La incidencia de necrosis en sistema nervioso central se observó en un paciente. Estos datos coinciden con la experiencia de la Clínica Mayo (10).

En 2023 han comunicado 147 pacientes con cordomas y condrosarcomas (mediana de seguimiento de 56 meses) tratados con iones de carbono (111, 66 Gy RBE) o protones (36, 74 Gy RBE) con cifras de control local a 5 años del 61% (protones) y 65% (carbono) y supervivencia global de 92% y 83%, respectivamente (11). La revisión sistemática de 7 publicaciones exclusivas de protonterapia, 6 instituciones, 478 pacientes, 92 condro-

sarcomas describe supervivientes a largo plazo (7 años) con control de enfermedad (68%) (12).

Carcinoma hepatocelular

En una revisión sistemática (13) con 73 estudios y un total de 5204 pacientes tratados, evidencia un aumento significativo de la supervivencia global a 1, 3 y 5 años [RR 1,68, 95% CI 1.22-2.31; $p < 0.001$; RR 3.46, 95% CI: 1,72-3,51, $p < 0,001$; RR 25,9, 95% CI: 1,64-408,5, $p = 0.02$; respectivamente] en el grupo de protonterapia vs radioterapia convencional. Este dato está desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio aleatorizado que compara embolización transarterial (TACE) con protonterapia (72 Gy en 15 fracciones) en pacientes seleccionados (con criterios de transplantabilidad). La supervivencia libre de progresión (no alcanzada vs 12 meses, $p = 0.002$), el control local ($p = 0,003$), la duración de la hospitalización (mediana de 24 vs 166 días) y el ahorro en el gasto postoperatorio (28%), fueron favorables al grupo tratado con protonterapia (14). Existe un consenso internacional sobre protonterapia en hepatocarcinoma generado por 22 expertos en cáncer hepático de 18 instituciones académicas.

Los escenarios clínicos que describen para uso preferencial de protones son: cirrosis mínima Child-Pugh-B; alta relación tumor/hígado; tumores de gran tamaño; poco volumen de hígado no afectado; alto número de tumores presentes; radioterapia previa (necesidad de reirradiación) (15).

Sarcomas retroperitoneales

ASTRO recomienda protonterapia como mejor opción dosimétrica posible en pacientes con masa abdominal presente y candidatos a tratamiento preoperatorio. Las ventajas dosimétricas han sido medidas en estudios comparativos fotones vs protones. En esquemas hipofraccionados (25 Gy en 5 fracciones) y estimados sobre imágenes clínicas de una cohorte de pacientes, la ventaja dosimétrica de IMPT vs IMRT fue significativa en las dosis medias al hígado, hueso y todas las estructuras genitourinarias y gastrointestinales evaluadas: intestino, riñones y hueso V5-V20; estómago V-15; hígado V-5. Las dosis máximas fueron inferiores en estómago, canal espinal y dosis corporal integral (16). Adicionalmente, en un estudio de fase I se ha comprobado que la IMPT permite una escalada de dosis muy significativa (63 Gy en 28 fracciones) sin toxicidad reconocible en el subvolumen de alto riesgo de márgenes positivos y recidiva postquirúrgica (margen de resección posterior abdominal), como técnica de sobreimpresión integrada.

En la práctica multidisciplinar de la Clínica Mayo se ha confirmado la factibilidad y resultados excelentes (toxicidad aguda y control local a 1 año)

en 20 pacientes consecutivos tratados con protonterapia preoperatoria y cirugía programada. Las complicaciones postquirúrgicas se agruparon en sarcomas de grandes dimensiones (12 -35 cm).

3.2. Recomendaciones oncológicas con “evidencia en desarrollo” para protonterapia de la American Society of Radiation Oncology (ASTRO)

Las indicaciones de protonterapia validadas en la actualidad para cobertura sanitaria por la **American Society of Radiation Oncology** (ASTRO website 2017) en la categoría *evidence development*, promueven una práctica clínica preferencial abierta a indicaciones que muestren un beneficio dosimétrico documentable sobre su alternativa con fototerapia y que el paciente participe en un estudio clínico registrado. Es interesante señalar que no hay ninguna indicación inapropiada para el desarrollo de evidencia (se asume que siempre hay un margen de beneficio dosimétrico) y se agrupan en categorías de enfermedad oncológica abiertas, las posibles indicaciones candidatas a cobertura en financiación.

Se mencionan las siguientes entidades oncológicas:

- Cáncer de cabeza y cuello, <T4 y resecable.
- Carcinoma de próstata no metastásico.
- Cáncer de mama: irradiación loco-regional extensa o parcial de la mama.
- Tumores malignos del tórax incluyendo el cáncer de pulmón y esófago no metastásicos.
- Tumores malignos del abdomen incluyendo cáncer de páncreas, vía biliar y adrenales.
- Tumores malignos de la pelvis, incluyendo cáncer de recto, ano, vejiga y cérvix no metastásicos.

Cáncer de cabeza y cuello

En una revisión sistemática publicada en Lancet en 2014 en pacientes con cáncer de senos nasales y paranasales se comparan los resultados obtenidos en este tipo de tumores tratados con radioterapia convencional frente a radioterapia con partículas cargadas. La supervivencia global fue significativamente superior en el grupo de partículas cargadas (RR 1,27, 95% CI 1,01-1,6; p=0,037). Este dato está desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

La práctica de realizar estudios comparativos dosimétricos para identificar el potencial beneficio clínico esperable puede ser mejorada utilizando instrumentos de preselección en la evaluación de

protones versus fotones: en una experiencia clínica de 141 pacientes en 70 (50%) los criterios de selección identificaban claramente la superioridad de protonterapia. En cáncer de orofaringe la comparativa entre protones IMPT (46 pacientes) y fotones VMAT (259 pacientes) como componente radioterápico ha sido evaluada retrospectivamente, con diferencias significativas en toxicidad aguda y necesidad de soporte (17). En el cáncer de nasofaringe la comparación de 4 estudios comparativos entre IMRT y protonterapia, han identificado resultados similares en parámetros oncológicos, pero diferencia significativamente inferiores en la necesidad de sondas de alimentación para soporte (22% vs 61% p.001) y de mucositis (G2 46% vs 70%, G3 11% vs 76%, P.0002) (18).

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la neoplasia que más pacientes ha tratado la protonterapia (más de 3000 casos registrados en la literatura). Los resultados comparativos entre fotones y protones se han desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

La experiencia más numerosa comparativa publicada (605 pacientes de alto riesgo), se basa en un registro multiinstitucional prospectivo de protonterapia: PBS 54%, mediana de dosis 79,2 Gy, 41% T2, Gleason 4 49%, mediana de PSA pretratamiento 9, mediana de IPSS 6, privación androgénica 63%, irradiación ganglionar 58%, mediana de seguimiento 22 meses. Describe toxicidad aguda grado 2: gastrointestinal (5%) y genitourinaria (21%). La disfunción eréctil fue de grado 2 (48%) y 3 (8%) (19).

En los últimos 5 años se publica evidencia sobre hipofraccionamiento extremo (279 pacientes, 36.25 GyE en 5 fracciones, IMPT), con excelentes resultados en control bioquímico a los 5 años en riesgo bajo, favorable e intermedio-alto riesgo: supervivencia libre de enfermedad de 96.9%, 91.7% y 83.5% respectivamente (20). El estudio aleatorizado de la Clínica Mayo comparando hipofraccionamiento extremo de 38 Gy en 5 fracciones (49 pacientes) con 79.2 Gy (44 833 pacientes), la tolerancia aguda (evaluación cada 3 meses durante el primer año) no mostró diferencias significativas entre función urinaria, sexual e intestinal. No se observaron eventos grado 3. El índice asociado de eventos en el estudio de la asociación americana de urología AUA fue diferente a los 12 meses (8 vs 5 pacientes)(21). Existen estudios aleatorizados en marcha con reclutamiento multiinstitucional. El proyecto del grupo danés PROstate PROTON Trial 1 ([NCT05350475](#)), compara fotones y protones en alto riesgo con necesidad de irradiación pélvica. El grupo de la Universidad de Florida ha registrado el estudio Prospective Comparative Study of Outcomes with Proton and Photon Radiation in Prostate Cancer (COMPARE; [NCT03561220](#)) que pretende reclutar 1,500 pacientes por brazo. Finalmente, con el liderazgo del grupo de Massachussets General Hospital se ha registrado el estudio multiinstitu-

cional norteamericano Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer (PARTIQoL NCT01617161) con objetivos adicionales de estudiar elementos de calidad de vida y coste-eficiencia entre modalidades tecnológicas.

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago localizado sorprende como la enfermedad mejor estudiada en experiencias de grupos expertos (singularmente el MD Anderson) y con mejor calidad de evidencia publicada, siempre con factores favorables al uso de protonterapia.

Es la primera enfermedad oncológica en la que un grupo cooperativo (NRG Oncology) publica resultados de un estudio aleatorizado (NRG-GI006) en una enfermedad que requiere radio-quimioterapia intensiva y opcionalmente cirugía programada (22). Los resultados describen que 145 pacientes aleatorizados y 107 evaluados. La mediana de seguimiento fue de 44 meses. Se realizaron 51 esofagectomías (30 tratados con IMRT, 21 con protonterapia, el 80% de éstos se trataron con haces pasivos de protonterapia). La tasa total de toxicidad (evaluada en 11 efectos adversos analizados prospectivamente) fue 2,3 veces superior en pacientes tratados con IMRT y las complicaciones postoperatorias registradas fue 7,6 veces superior en pacientes tratados con IMRT. Estos datos condicionaron suspender el reclutamiento de pacientes precozmente. Los datos de supervivencia global (44%) y libre de enfermedad (50%) a 3 años fueron similares entre grupos. Se concluye la protonterapia reduce significativamente la toxicidad aguda grave, dato no registrado con esta contundencia previamente.

En la práctica clínica debe considerarse esta opción para pacientes frágiles con oportunidad de tratamiento radical. Las experiencias expertas en análisis retrospectivos han comunicado impacto en la supervivencia favorable a radio-quimioterapia con protones comparada con fotones en pacientes tratados sin cirugía. En la experiencia del MD Anderson Cancer Center (23) en el periodo 2007 a 2014 se trataron 343 pacientes (132 protonterapia; 211 IMRT) observando mejoría significativa a favor de protonterapia en supervivencia global ($p = 0.011$), libre de progresión ($p=0.001$), libre de metástasis a distancia ($p=0.031$) y marginal en el control loco-regional de la enfermedad ($p=0.075$); favorable en el análisis multivariante $p= 0.041$). El subgrupo de pacientes estadio III se beneficiaba especialmente de protonterapia en los parámetros de control oncológico a 5 años: supervivencia global (34,6 vs 25.0%, $p=0.038$) y libre de enfermedad (33.5 vs 13.2%, $p=0.005$).

El modelo de cáncer de esófago localizado ha sido de especial valor para identificar la contribución clínica de la protonterapia en la minimización de dos formas de toxicidad con impacto en la supervivencia: la linfopenia extrema por irradiación de sangre circulante y la toxicidad cardiaca grave (inducida con dosis bajas o intermedia en el uso de fotones). La predicción de linfopenia grado 4 mediante un nomograma fue validada en 860

pacientes tratados con protones o fotones como componente radioterápico (37% desarrollaron linfopenia grado 4). En tratamiento trimodal, la toxicidad cardiaca ha sido analizada en una cohorte de 465 pacientes consecutivos (94% adenocarcinomas, 96% estadios II-III, 60% con factores de riesgo cardiovascular) tratados con radioterapia conformada tridimensional (38%), IMRT (41%) o protones (20%). La dosis cardiaca V30 Gy se asoció a incremento de efectos adversos en análisis multivariante. El riesgo de toxicidad cardiaca fue de 5%, 10% y 15% cuando la dosis cardiaca V30 Gy alcanzaba 14%, 20% y 30%, respectivamente. Cada incremento en 10% de dosis V30 Gy se correspondía con un incremento del riesgo relativo de toxicidad cardiaca del 24% (24). Finalmente, en 2023 se publica una revisión sistemática de 23 estudios (periodo 2000 - 2020) que confirma que tanto la toxicidad cardiaca (eventos graves grado 3, 0-13% en protones, 7-30% en fotones) como la incidencia de linfopenia severa son significativamente inferiores en los pacientes tratados con protonterapia. La supervivencia es superior en el grupo de protonterapia (estadísticamente significativa en 1 / 7 estudios) (25). La evidencia disponible en términos de protección de eventos cardiovasculares graves y linfopenia severa, con impacto en supervivencia y coste-eficiencia, debe promover considerar el cáncer de esófago, en el futuro inmediato, candidato a irradiación a la categoría de indicación recomendada, especialmente en pacientes frágiles (*medical necessity* de la ASTRO). El criterio de recomendación como mejor opción dosimétrica con impacto clínico ya demostrado y comunicado es compartido por los subcomités de cáncer torácico y gastro-intestinal de expertos de PTCOG.

Carcinoma no microcítico de pulmón

El cáncer de pulmón es una de las causas más frecuentes de fallecimiento por cáncer en el mundo. La terapia con protones tiene un gran potencial en esta patología buscando un mejor índice terapéutico que la radioterapia convencional: se sigue identificando muerte tardía frecuente por causas no oncológicas. Los datos generados hasta 2015 han sido desarrollados, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). En la enfermedad localmente avanzada, están comunicadas la factibilidad técnica, tolerancia y datos preliminares evolutivos favorables.

Actualmente está en marcha un ensayo clínico aleatorizado fase III (RTOG 1308) que compara, en pacientes con CNMP estadios II-III inoperables, radioterapia 3D con fotones versus radioterapia con protones (70 Gy) concurrente con quimioterapia. Sus resultados no estarán disponibles hasta 2024 (20 años después del inicio de reclutamiento, NTC01993810). Utilizando haces pasivos de protones se han descrito resultados favorables respecto a los datos históricos de fotones. La exposición cardiaca a irradiación fue significativamente inferior en pacientes tratados con protonterapia.

En 2023 se comunica la revisión sistemática más actualizada (septiembre 2022) sobre eficacia y seguridad en terapia con partículas para pacientes estadios II-III inoperables con cáncer de pulmón no microcítico (26). Se revisan 19 estudios que contienen 851 pacientes. Los datos a 5 años de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y control local son 41.3%, 25.3% y 61.5%, respectivamente. La incidencia de esofagitis grado 3-4, dermatitis y neumonitis fue del 2.6%, 2.6% y 3.4%, respectivamente. El análisis de subgrupos identificó la combinación con quimioterapia concurrente como el abordaje con supervivencia superior (67,3% a 2 años).

El tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico está en una nueva era de expectativas después de la publicación del ensayo PACIFIC (reforzado en su análisis más maduro). Sus resultados a 5 años (42.9% vivos y 33.1% libres de enfermedad en el grupo aleatorizado a recibir Durvalumab post-quimioirradiación) suponen el nuevo paradigma en el que debe integrarse el potencial de la protonterapia (27).

Cáncer de mama

La protonterapia en cáncer de mama es uno de los modelos más activos en el estudio de coste-eficiencia basado en resultados evolutivos a largo plazo. La heterogeneidad de situaciones en las que la protonterapia puede considerarse una alternativa optimizada sobre las técnicas de fotones (figura 2), ha impulsado un documento de

consenso entre los expertos del grupo de trabajo de PTCOG (Particle Therapy Cooperative Group) (28).

Los argumentos de recomendación de protonterapia en un contexto de indicación individualizada y con referencia al nivel de evidencia disponible son: minimizar el riesgo de cáncer de mama contralateral (pacientes < de 40 años, dosis < 1 Gy); reducción de la toxicidad cardiaca; inducción de segundos tumores; mejor delineación del target; explotar la heterogeneidad del target radiobiológicamente LET y RBE; replanificación adaptativa; beneficio dosimétrico post-reconstrucción sobre la mama contralateral y regiones ganglionares (mamaria interna); irradiación parcial de la mama; irradiación completa de la mama con anatomía compleja; cáncer de mama bilateral con irradiación ganglionar regional; minimización de la afectación de la movilidad del brazo; reirradiación; coste-eficiencia favorable.

Los estudios prospectivos con protonterapia en pacientes portadoras de cáncer de mama con datos maduros y uso de protonterapia IMPT están comunicados por el grupo de expertos de la Clínica Mayo. En indicación post-mastectomía se trataron 127 pacientes (73 con reconstrucciones, 65% con quimioterapia neoadyuvante): a 5 años el control loco-regional es de 98.4% y la supervivencia global del 87.9% (29). La irradiación hipofraccionada (40 Gy en 15 fracciones) aumenta el riesgo de complicaciones comparados con normofraccionamiento en pacientes reconstruidas: 5 de 14 reconstrucciones fallidas. El carcinoma

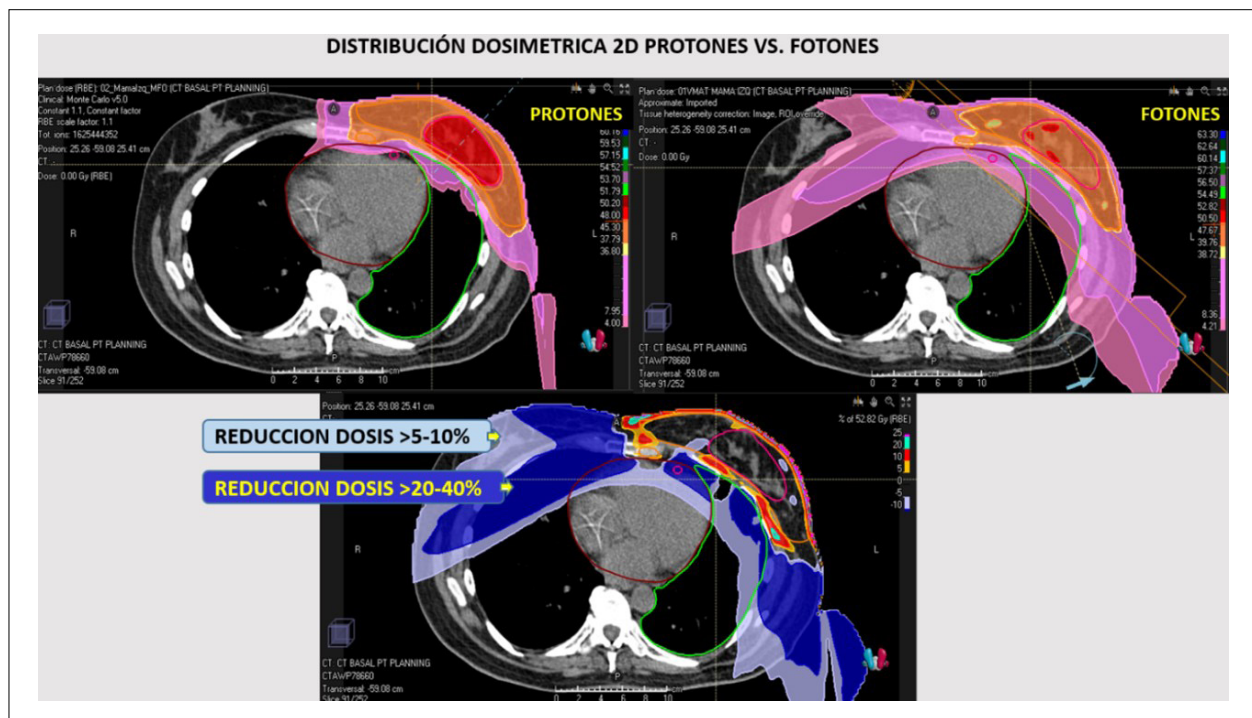


Figura 2. Representación 2D de la comparación en la distribución dosimétrica entre protonterapia y fototerapia (técnica VMAT) en irradiación post-tumorectomía por cáncer de mama loco-regional. visualización de la reducción de dosis resultante en tejidos normales adyacentes: corazón, pulmón, mama contralateral y pared torácica.

inflamatorio de mama ha sido tratado con IMPT por el mismo grupo de expertos y comunicados los resultados iniciales. Entre 2016 y 2020, 19 pacientes tratadas con IMPT adyuvante (50 Gy / 25 fracciones, 11 con *boost* integrado hasta 56.25 Gy, 11 necesitaron de replanificación a lo largo del tratamiento). A 2 años no se observan recidivas loco-regionales. Finalmente, los datos iniciales de la experiencia en técnica de irradiación parcial de la mama acelerada (21.9 Gy RBE en 3 fracciones diarias sobre volumen del lecho tumoral con 1 cm de margen) en 76 pacientes (periodo de tratamiento 2015-2017) confirma que la tolerancia es excelente (no toxicidades grado 2 observadas). La dosis mediana cardiaca, pulmón ipsilateral y dosis máxima en la piel fueron de 0 Gy, 0.1 Gy y 20.6 Gy, respectivamente (30).

Los estudios aleatorizados en marcha exploran primariamente beneficio en riesgo cardiovascular. El ensayo RadComp (NCT02603341) pretende aleatorizar 1,278 pacientes de forma pragmática y multiinstitucional a recibir radioterapia con fotones (45-50.4 Gy sin sobreimpresión en lecho quirúrgico) o protones (mismos requisitos) con objetivos primarios centrados en eventos cardiovasculares mayores. El estudio propuesto por el grupo danés DBCG está basado en la canalización a protonterapia de las pacientes con una dosis mediana cardiaca > 4 Gy, pulmón V17/V20 Gy > 37%.

El estudio aleatorizado fase II de la Clínica Mayo (NCT02783690) ha comparado, en pacientes mastectomizadas (protésicas o no) tratadas con protonterapia, fraccionamiento convencional e hipofraccionamiento moderado (15 fracciones). La cohorte estudiada fue de 88 pacientes. A los 24 meses de seguimiento las complicaciones definidas en el protocolo de estudio fueron observadas en 15% y 20% (grupos convencional e hipofraccionado, respectivamente). Todas las complicaciones se observaron en pacientes con expansor o reconstrucción inmediata y en el grupo de hipofraccionamiento dominó la complicación asociada a infección (31).

Tumores malignos del abdomen incluyendo cáncer de páncreas, vía biliar y adrenales.

El cáncer de páncreas es un reto terapéutico en transición. En la experiencia de la Clínica Mayo con 157 pacientes registrados prospectivamente, que recibieron dosis media de 50 Gy, quimioterapia sistémica con FOLFIRINOX o Gemcitabina/nab-paclitaxel y concurrencia con capecitabina, el 63% fueron resecados y toleraron la radioterapia con una mínima afectación de la calidad de vida. No se identificaron diferencias en tolerancia entre fotones y protones (23%) probablemente en relación con el tamaño muestral analizado (32). La comparación de planes dosimétricos en pacientes con cáncer de páncreas localizado mediante VMAT o IMPT, sin embargo, demostró una reducción significativa de la dosis que pueden recibir el intestino delgado, duodeno, estómago, hígado y riñones ($p < 0.05$). La tasa de control local

al año de seguimiento fue del 80% y la mediana de supervivencia comunicada en diversos estudios oscila entre 18,4-22,3 meses.

Existen datos publicados de estudios japoneses multiinstitucionales en pacientes tratados con protonterapia y portadores de cáncer de la vía biliar (93 pacientes irresecables o recidivados, dosis media 65,7 Gy RBE, rango 50-72.6 Gy, 22-25 fracciones) que con una mediana de seguimiento de 16,3 meses describen una mediana de supervivencia de 20.1 meses y una supervivencia global a 2 años de 37,8% (control local 66,5%) (33).

La protonterapia puede ser una alternativa de valor dosimétrico para pacientes con oligometástasis adrenales o tumores primarios localizados (34).

Tumores malignos de la pelvis, incluyendo cáncer de recto, ano, vejiga y cérvix no metastásicos.

En la experiencia de la Clínica Mayo en cáncer de recto (208 pacientes, 58 IMPT, 150 IMRT, 50% estadio III). A pesar de que el volumen de tejidos normales expuestos a dosis bajas e intermedias de irradiación fue inferior en IMPT, tanto regiones de la vejiga como intestinales se incluyeron en la zona de dosis altas, no se observaron diferencias significativas en eventos tóxicos grado 3 o superiores (68% vs 67%), ni en el patrón evolutivo oncológico. Resultados similares han sido comunicados en series piloto.

En una reciente revisión sistemática (35) sobre cáncer de recto la dosimetría de protones fue superior a la de fotones (3DCRT e IMRT) especialmente en el escenario de rescate a recurrencias pélvicas (127 pacientes pertenecientes a 8 estudios comparativos). En indicación de radioterapia neoadyuvante los planes de irradiación con protones son superiores en reducir la exposición de médula ósea (niveles V5-20 Gy) y asas intestinales (niveles V10 -V20 Gy) en comparación con IMRT o 3DCRT (82). En el estudio randomizado fase II PRORECT (NCT04525989) de radioterapia preoperatoria de curso corto (hipofraccionada), el análisis de la dosimetría en 20 pacientes consecutivos comparando VMAT fotones y protonterapia con haz pincelado fue favorable a protonterapia (36).

El cáncer de vejiga no está incluido en las amplias coberturas de financiación de tratamiento recomendadas por la sociedad japonesa de oncología radioterápica JASTRO. En 2016 se inició un registro para poder evaluar evidencia clínica. El único antecedente disponible era de origen japonés (70 pacientes, cT2-3N0M0, Universidad de Tsukuba) y mostraba resultados favorables en preservación vesical y supervivencia a 5 años (82 y 77%, respectivamente) (37).

El cáncer ginecológico se ha incorporado recientemente a las experiencias clínicas con abordajes mediante protonterapia (38).

Linfomas

La evidencia en beneficio dosimétrico comparando fotones (IMRT, 3DCRT) y protones en diferentes volúmenes de irradiación en pacientes con linfoma de Hodgkin estadio II esta comunicada desde 2009, con reducciones estadísticamente significativas en mama, pulmón y corporal total. El International *Lymphoma Radiation Oncology Group* ha generado guías de uso preferencial para la práctica clínica (39). Las técnicas de respiración controlada (*breath hold*) mejoran adicionalmente en radioterapia mediastínica con protones, la preservación de exposición pulmonar y cardiaca. La protonterapia muestra un perfil dosimétrico favorable en los órganos a riesgo superior al 5% comparado con fotones VMAT, con índice de conformidad similar y mejor cobertura en calota y costillas.

Carcinomatosis meníngea

Yang y colaboradores comunican una mejora significativa de la irradiación cráneo-espinal con protonterapia comparada con irradiación focal en pacientes con carcinomatosis meníngea de origen en primarios de pulmón y mama. En 63 pacientes aleatorizados no se encontraron diferencias significativas en toxicidad grado 3 o superior, pero se prolongó significativamente la supervivencia media (10 vs 6 meses, $p= 0.029$) (40).

3.3. Horizonte 2030: evidencia en marcha y redefinición del valor en salud

Estudios clínicos registrados: *clinicaltrials.gov* 2023

La base de registro de estudios clínicos más acreditada internacionalmente (*clinicaltrials.gov*) contiene información sobre 484 estudios clínicos con protonterapia (términos: *cancer, proton therapy*), con un incremento medio en los últimos 2 años variable, entorno al 7%. Técnicamente hay 192 estudios reclutando pacientes y 80 activos, pero no reclutando todavía. En cánceres de adultos dominan los estudios prospectivos en sistema nervioso central (24%) próstata (14%), gastrointestinal (15%), pulmón (13%), cabeza y cuello (11%) y mama (9%). Existen 34 estudios aleatorizados de fase III registrados (14 activos o reclutando y 6 completados). La radioterapia pediátrica se considera de primera elección para protonterapia y nunca se ha aleatorizado su uso respecto a la fotonterapia. Existen 16 estudios con cánceres de predominio en edad pediátrica de los cuales la mitad son registros prospectivos institucionales. (Figura 3)

Los estudios aleatorizados con tecnología de radiaciones en el contexto del tratamiento multidisciplinar del cáncer tienen limitaciones de diseño,

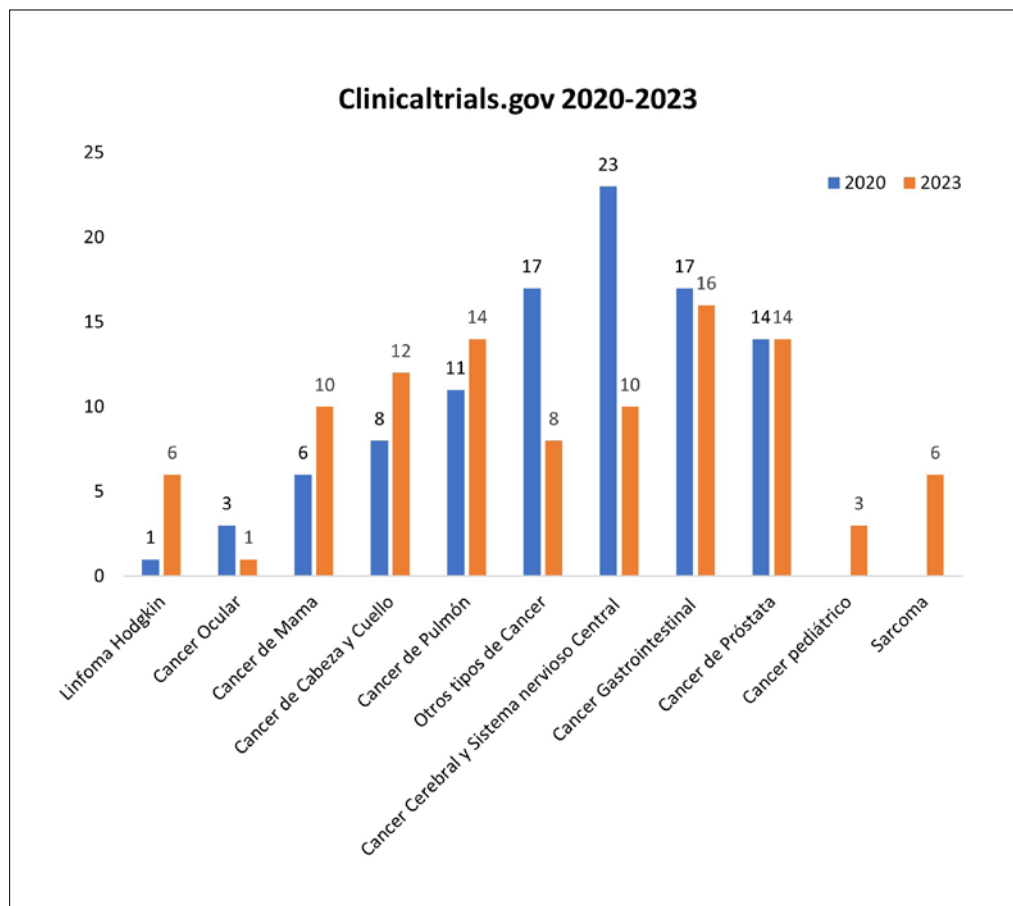


Figura 3. Descripción evolutiva de las propuestas de estudios clínicos con protonterapia (términos de búsqueda: *cancer, proton therapy*) registrados en *clinicaltrials.gov* en el periodo 2020-2023.

metodológicas y éticas singulares en relación con la evolución del conocimiento médico y cambio social. El trasfondo de las comparaciones tecnológicas en radioterapia es convertir la evaluación de diferencias de estimación dosimétrica en observaciones de efectos radiobiológicos de impacto clínico. La dosimetría es el tránsito a la biología.

La pregunta que merece aleatorización en la tecnología de protones debe contener el diferencial

de efecto en tejidos normales a corto, medio y largo plazo. Esta ciencia de la radiobiología de los tejidos normales (especialmente con exposición a dosis bajas o intermedias) requiere seguimientos prolongados, estrictos y siempre comparativos sobre el estado fisiológico basal. El control tumoral y la evolución oncológica tiene siempre protagonismo como objetivos primarios, pero la radioterapia trabaja en el contexto de enfermedad curable y largos supervivientes y su contribución en

Tabla 1. Estudios aleatorizados con componente de protonterapia registrados en clinicaltrials.gov (actualización septiembre 2023)

CÁNCER	ESTADIO/INDICACIÓN	RANDOMIZACIÓN	NÚMERO DE REGISTRO CLINICALTRIALS.GOV
MAMA	Irradiación nodal total	Protones vs Fotones	NCT 02603341
		Fraccionamiento	NCT 03270072
PULMÓN	Localmente avanzado NSCLC II-III B Irreseccable II-III Irreseccable Oligoprogesion Extensive small cell SCLC	Eventos cardiovasculares	NCT 02603341
		Hipofraccionamiento	NCT 05856773
		Neumonitis + recurrencia	NCT 00915005
		Protones vs Fotones	NCT 01993810
		Protones vs Fotones	NCT 01629498
		Platino doblete	NCT 03132532
		SBRT + Pembrolizumab	NCT 02444741
ESÓFAGO	Localmente avanzado Trimodalidad Localmente avanzado	Consolidación local	NCT 04485026
		Consolidación local	NCT 04402788
		Protones vs Fotones	NCT 01512589
HEPATOCARCINOMA	Candidato a Radioterapia	Protones vs Fotones	NCT 05055648
		Hipofraccionamiento	NCT 03801876
		Protones vs Radiofrecuencia	NCT 03186898
		Protones vs Sorafenib	NCT 02640924
		Protones vs Sorafenib vs Sorafenib	NCT 01730937
PRÓSTATA	Órgano confinado Postoperatorio Riesgo intermedio Localmente avanzado	Protones vs Sorafenib vs Sorafenib	NCT 01114147
		Protones vs Quimioembolización	NCT 00857805
		Hipofraccionamiento	NCT 01230866
		Protones vs Fotones	NCT 03180502
GLIOMA DE BAJO GRADO	Postoperatorio IHD Mutant	Hipofraccionamiento +/- HT	NCT 01492972
		Sobreimpresión protones	NCT 00002703
GLIOMA DE ALTO GRADO	Reciente diagnóstico	Protones vs Fotones	NCT 02179086
CONDROSARCOMA	Irreseccable	Neurocognición	NCT 04536649
		Protones vs Carbono	NTC 01182753
CABEZA Y CUELLO	Localmente avanzado Faringe y Laringe Re-irradiación Macro enfermedad Amigdalas Nasofaringeo Adenoide quístico Localmente avanzado	Protones vs Carbono	NTC 01893307
		Protones vs Fotones	NTC 04607694
		Protones vs Fotones	NTC 03164460
		Hipofraccionamiento	NTC 05364411
		Protones vs Fotones	NTC 03829033
		Toxicidad	NTC 04528394
		Protones vs Fotones	NTC 02942693

términos de exacto-precisión aporta valor en salud, minimizando los efectos secundarios que generan discapacidad y atención sociosanitaria añadida. Es curioso que en el nivel ético de la valoración de estudios comparativos no se incluya el diferencial de sufrimiento físico y moral como elementos de valor en salud psíquica.

Los estudios aleatorizados propuestos con tecnología de protones y registrados en *clinicaltrials.gov* comparan mayoritariamente tratamiento con protonterapia y métodos avanzados de radioterapia precisa con fotones (IMRT o VMAT) investigando tolerancia clínica y patrón oncológico evolutivo. Las enfermedades mejor estudiadas son cáncer de cabeza y cuello (8), pulmón (7), hepatocarcinoma (6), próstata (4), mama (4), esófago (4), gliomas (2), condrosarcoma (1) (Tabla 1).

Análisis de coste-eficiencia

En el periodo de transición de una tecnología radioterápica con beneficios dosimétricos probados e incremento de la inversión y coste por operatividad, existe un lapso en el que solo los resultados clínicos favorables de forma sostenida mantienen la viabilidad de este tipo de proyectos de promoción de la salud. Una reciente revisión sistemática analizando coste y coste-efectividad en protonterapia (41) concluye que existen indicaciones con beneficio probado o potencial en protonterapia en términos de coste-eficacia. De 18 estudios analizados publicados en el periodo 2000-2015 se consideró una indicación con coste-eficiencia probada la irradiación de tumores pediátricos cerebrales y potencialmente coste-eficiente el cáncer de mama, el cáncer no microcítico de pulmón avanzado y el cáncer de cabeza y cuello (disminución de toxicidad aguda y crónica). Se consideró la protonterapia subóptima desde el punto de vista de coste-eficiencia comparado con otras alternativas radioterápicas técnicas en cáncer de próstata y pulmón precoces.

Curiosamente el melanoma uveal, que acumula la mayor experiencia en protonterapia en cáncer humano, se estima que su coste-eficiencia es similar a la enucleación o la braquiterapia.

Los estudios de coste-eficacia tienen limitaciones metodológicas inherentes a los sistemas sanitarios y de financiación de la salud, la medida de los costes reales por modelos incompletos (costes indirectos no evaluados), escasez de datos macro/microeconómicos y cambio del valor del dinero en el tiempo.

“Costicidad”

El coste de la toxicidad inducida por tratamientos multimodales oncológicos (“*costicity*”) parece una propuesta de estimación utópica. Sin embargo, se factura cada día en los consumos de recursos de los procesos asistenciales de cada paciente. Supone un elemento de gasto de gran magnitud

que esta infravalorado en los análisis sociosanitarios de procesos asistenciales en enfermedades graves y abordaje multidisciplinar. Esta limitado por las particularidades de financiación de los sistemas sanitarios nacionales. Los componentes de gasto más significativos inducidos por el secundarismo por tratamientos en los tejidos normales, su proceso de soporte, su cuidado en la reversibilidad y la atención a las secuelas tardías sintomáticas e incapacitantes. Existen aproximaciones pormenorizadas a la evaluación de coste efectividad de protonterapia en cáncer de cabeza y cuello. La protonterapia, como modalidad que mediante beneficio dosimétrico puede minimizar la toxicidad aguda y crónica en tratamientos intensivos, introduce un modelo de análisis metodológico comparativo sofisticado, con criterio 360, es decir niveles de gasto interdisciplinares nano-micro-meso-macroscópico (42). Beneficio sintomático (atoxicidad o diferencial inferior de toxicidad entre modalidades de tratamiento), impacta en coste e impacta en menor sufrimiento (un valor en alza en la búsqueda de implementar humanización en la medicina de precisión).

4. Horizonte global 2030: propuestas para la democratización de la protonterapia

La protonterapia en 2023 es una actividad de países con alto desarrollo económico y social: no hay instalaciones operativas en práctica clínica en Centro-Sudamérica, continente Australiano, Africano, ni Oriente Medio. Es minoritaria en Asia, salvo Japón y Corea. Sin embargo, en los países prósperos es competitiva y rápidamente emergente: más de 128 Centros activos (46 en EE.UU) y adicionalmente 38 centros de protonterapia en construcción y 29 en planificación entre ellos están los 10 próximos previstos en el sistema público de salud español.

La expresión “democratizar la protonterapia” tiene su origen (comunicada en 2022) en la iniciativa del Instituto Nacional del Cáncer Norteamericano denominada *Cancer Moonshot*. (43). Otras iniciativas promueven sinergias entre Agencias de Salud y organismos internacionales transcontinentales (América, Europa y África). La mirada a la promoción de la protonterapia esta puesta en el medio y largo plazo e indicadores de valor sociosanitario como el *disability-adjusted-life-years* (DALYs). El efecto favorable de tratamiento menos tóxico es potencialmente superior en países en desarrollo con estructura demográfica piramidal. Se estima que el cáncer en Nigeria generó en 2019 entre 2-5 millones de DALYs, asociados a una pérdida económica de 5-6 billones de US\$.

Entre otras propuestas brillantes se reconocen como elementos de avanzar en la democratización la miniaturización tecnológica (sistemas *gantry-less*), la promoción masiva de el hipofraccionamiento en práctica clínica y los modelos de selección de paciente basados en criterios de valor sociosanitario (44).

La protonterapia se posiciona en los próximos 7 años como el desarrollo tecnológico extremo para la generalización de una radioterapia exacto-precisa en la práctica clínica. Su precisión geo-dosimétrica compite al alza con cualquiera de las técnicas consolidadas en el momento actual de radioterapia externa empleando fotones. La precisión geo-dosimétrica es competitiva frente a fotonterapia y sus sistemas de guiado para la práctica clínica es reproducible y equivalente, en términos de precisión y versatilidad, adoptando las tecnologías de imagen necesarias para su implantación asistencial (4D y control cuasi-tiempo-real). El elemento diferencial en beneficio clínico combina el efecto superior en ionización molecular por ser irradiación con partícula subatómica (intensidad radiobiológica) y minimización de la irradiación dispersa innecesaria sobre tejidos normales no afectados por cáncer. El beneficio dosimétrico de la protonterapia es beneficio clínico por definición, aunque falte generar la métrica que permita reconocer el valor en salud que supone la preservación de exposición de los tejidos normales a dosis bajas e intermedias de irradiación innecesaria (45).

5. Horizonte 2030 en España: grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)

El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR 2023) está desarrollando una actualización de sus recomendaciones basadas en la dinámica de la evidencia publicada: se agruparán las indicaciones clínicas de

uso asistencial de protonterapia en “recomendada”, “recomendable” y “en desarrollo”. Se promueve una aproximación basada en una evaluación bibliográfica actualizada de la evidencia disponible para ser proactivos e inclusivos en la visión de presente y futuro del potencial de la protonterapia teniendo en cuenta la situación favorable, de admirable excepcionalidad tecnológica, en que se encontrará España en el horizonte 2030, con la instalación de 11 unidades que se añadirán a las 2 existentes.

La protonterapia en España, en muy pocos años, será una actividad asistencial oncológica basada en una disponibilidad del recurso tecnológico muy superior a nuestro entorno sociosanitario (figura 4). Los especialistas clínicos interpretan mayoritariamente que es una ventaja objetiva para extender y explorar un uso basado en los paradigmas de desarrollo de la oncología en los próximos 20 años: calidad en la curación del cáncer, preservación de la calidad de vida (evitar secuelas por irradiación innecesaria) y cronificación del cáncer mediante atención personalizada en el rescate de la reactivación de la enfermedad oncológica. Los recursos de protonterapia asistencial permitirán participar en estudios activos internacionales mediante reclutamiento facilitado (sistema público de cobertura de salud) y valorar propuestas de innovación y trasferencia centradas en la actividad asistencial, con la enorme ventaja de llegar en un momento de maduración del dato clínico en protonterapia, moderando iniciativas metodológicamente complejas para nuestro entorno sanitario (46) y favoreciendo el enorme potencial de los biomarcadores radiobiológicos adaptados a preguntas clínicas de la práctica asistencial en medicina de precisión propias de la de oncología radioterápica (47).

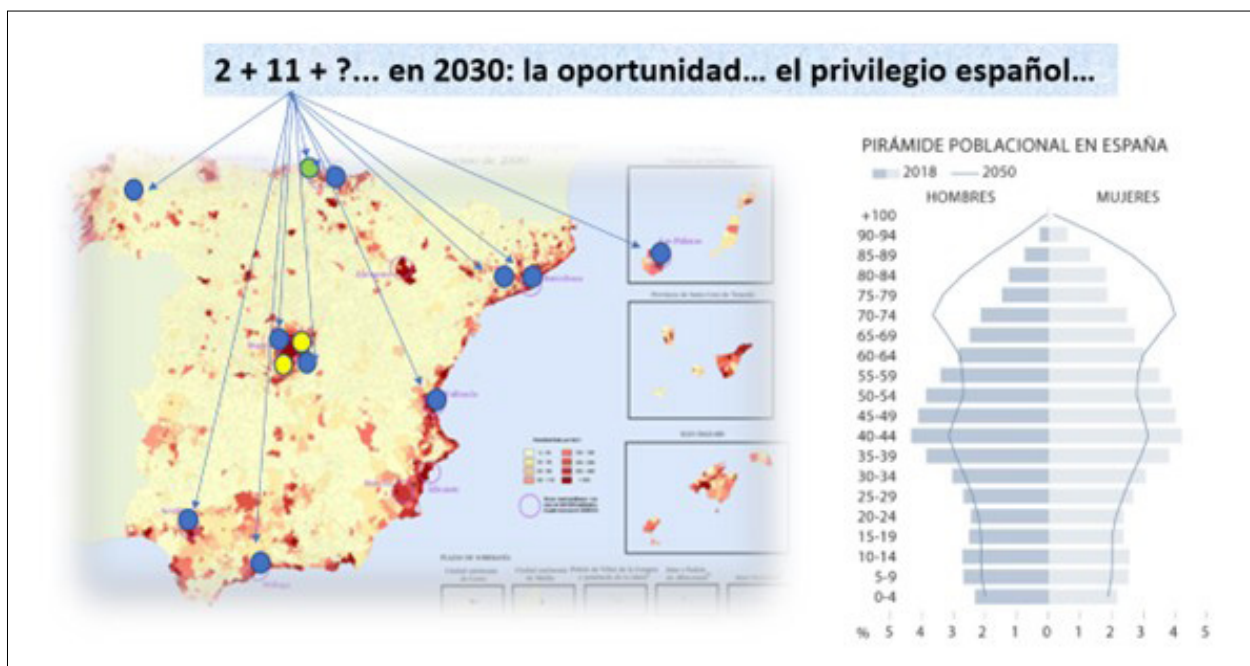


Figura 4. Desarrollo de la protonterapia en España: unidades previstas en el horizonte 2030, distribución geográfica, relación con la estimación de densidad y pirámide poblacional en 2050.

CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN EN PROGRAMAS ACADÉMICOS

La protonterapia ha generado resultados en el tratamiento del cáncer desde hace 35 años. Sus aportaciones respecto a otras formas de irradiación se basan en su exactitud y precisión, con capacidad de generar distribuciones dosimétricas de máximo gradiente en la anatomía humana. El desarrollo tecnológico ha propiciado un cierto nivel de miniaturización en sus configuraciones estructurales. En las dos últimas décadas se han instalado y están operativas versiones de equipos de protonterapia compacta (con sala única de tratamiento y dimensiones asumibles para ser instaladas en el seno de un hospital general). La instrumentación que controla la exacto-precisión del haz de protones tridimensional y cuatridimensional está disponible en el nivel de calidad de los aceleradores lineales de electrones avanzados. La precisión de modulación del depósito de la dosis de irradiación con heterogeneidad dosimétrica en volúmenes de tratamiento bio-heterogéneos está

validada en niveles de certeza milimétricos (IMPT *intensity modulated proton therapy*).

En este contexto tecnológico e instrumental la protonterapia de los próximos 7 años debe apoyarse sobre los pilares de una medicina y oncología de precisión individualizada, donde el uso de las radiaciones ionizantes muestre su mejor perfil clínico en promover un índice-terapéutico de beneficio extremo en el conjunto de componentes interdisciplinarios que definen en la actualidad el tratamiento del cáncer (48). La exacto-precisión con protonterapia invadirá el espacio que ya ha ocupado la exacto-precisión con fotonterapia y estará abierta a la búsqueda de nuevos paradigmas radiobiológicos: la promoción de la inmunocompetencia (menos exposición de la sangre circulante a irradiación dispersa innecesaria) (**figura 5**), el hipofraccionamiento extremo, la radio-inmunogenicidad modulada con fármacos inmunoterápicos y la intensificación heterogénea a adaptada a la realidad de cáncer morfo-molecular heterogéneo y el tratamiento radical de la enfermedad oligometastásica (49).

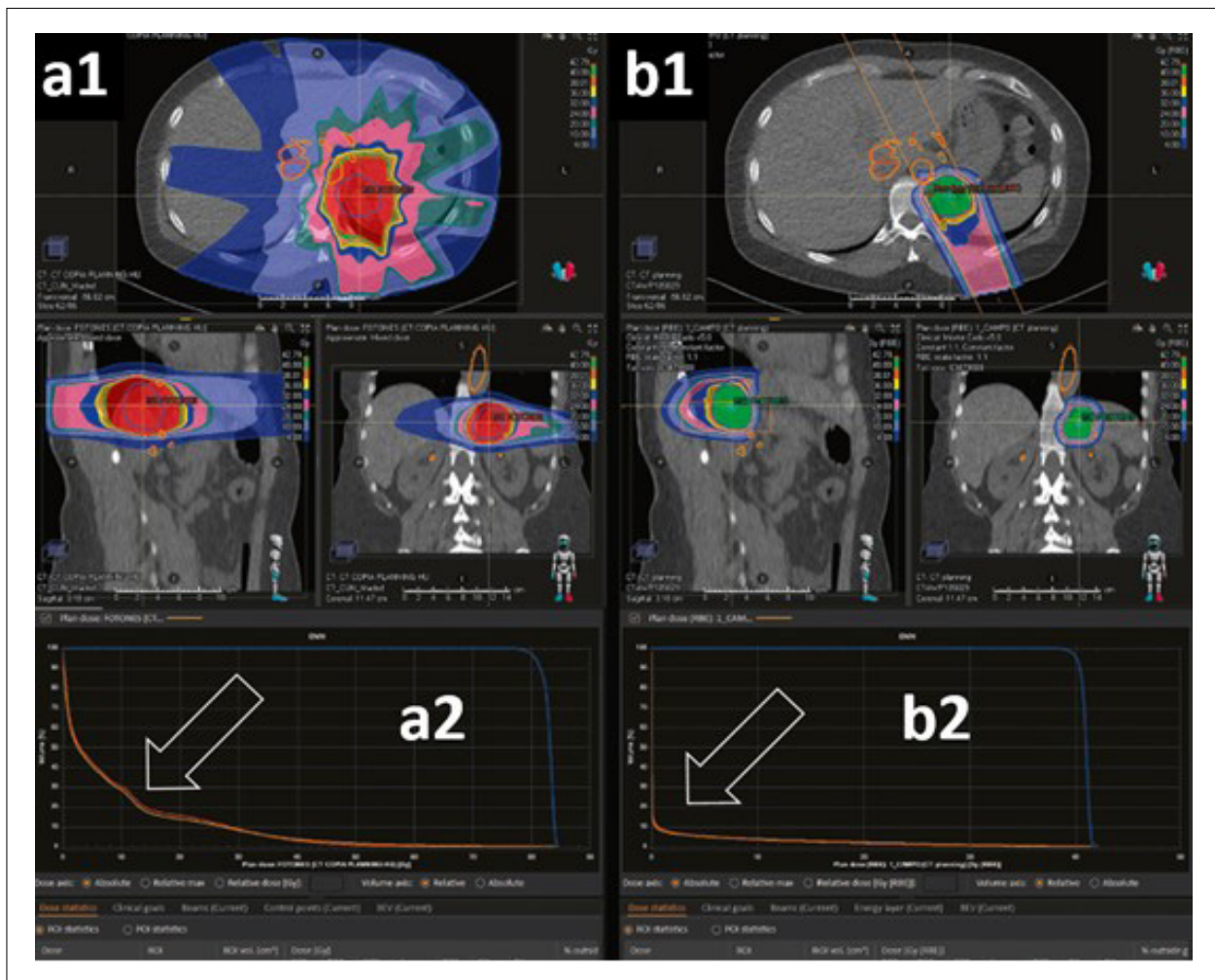


Figura 5. Planificación dosimétrica para irradiación radical de un carcinoma adrenal. Comparación dosimétrica y estimación de histogramas dosis-volumen de la sangre circulante en las estructuras vasculares incluidas en la nube dosimétrica de fotonterapia (imágenes a1 y a2) o protonterapia (b1 y b2). Proyecto VASA. Calvo FA et al. *The Forgotten Effect of Radiation Therapy on Vessels and Circulating Blood*, Siemens Magnetom Flash Radiotherapy 2023.

La realidad de la protonterapia ha sido posible gracias al enorme desarrollo biotecnológico de la radioterapia asistencial de los últimos 30 años (50, 51). El futuro asistencial y su valor en salud está en la curación mínimamente radiotóxica (mínimo soporte), poco consumidora de recursos sanitarios de salud (mínima frecuentación) y protectora de la inmunocompetencia del paciente con cáncer (mínima linfopenia). Este beneficio de valor en salud se fundamenta en el beneficio dosimétrico (52).

La radioterapia es inmunogénica cuando se administra en determinadas condiciones (53) y la protonterapia aportará un modelo de irradiación clínica (pocas fracciones/sesiones de radioterapia y mínima toxicidad hematológica) de valor excepcional para la investigación clínica de la próxima década (54).

Las propuestas superlativas (programas académicos de anticipación) para la implantación de protonterapia fueron adelantadas en Anales RANME en 2016. La versión actualizada a la luz del conocimiento desarrollado y los profundos cambios sociosanitarios previsibles para el horizonte 2030 en España pueden resumirse en:

1. **Proton-must:** los programas de protonterapia de los próximos 20 años deben ser proactivos en ofrecer optimización dosimétrica en pacientes con cáncer pediátrico. La estructura y operatividad de su canalización asistencial merece un esfuerzo de interdisciplinariedad garantizado por acciones específicas de los especialistas (comités de tumores ad hoc) y de las autoridades sanitarias (priorización en la ejecución de canalizaciones en paciente pediátricos). Una considerable mayoría de pacientes pediátricos (>70%) serán supervivientes a largo plazo y la prevención, aminoramiento de secuelas tardías serán decisivas en órganos y estructuras dosis-sensibles a irradiación.
2. **Proton-best:** se trata de un programa estratégico prospectivo para promover la equidad en el acceso a tratamientos potencialmente curativos, pero con secuelas tardías potencialmente graves. Estos programas se basan en las comparaciones dosimétricas intercentros (fotones vs protones) y son particularmente relevantes en pacientes con comorbilidades graves que pueden ser descompensadas por las secuelas añadidas post-irradiación.
3. **Proton-boost:** indicación basada en el valor de la escalada de dosis de irradiación sobre volúmenes de tumor macroscópico con características desfavorables para control radioterápico: tamaño extenso, irregularidad, hipoxia, necrosis, radioresistencia probada, recidiva, reirradiación órganos, dosis limitantes estrechamente ligados a la extensión tumoral. Esta estrategia de protonterapia puede ser compartida de forma multinstitucional.
4. **Proton-tic:** las tecnologías de innovación clínica deben estar presentes desde el inicio de instala-

ciones en protonterapia para extender más allá el beneficio terapéutico basado en optimización dosimétrica. La mentalidad “tic” busca alianzas de innovación asistencial transversales en oncología interdisciplinaria (operatividad, calidad y seguridad, incorporación de nuevos fármacos y dianas biológicas, guiado dosimétrico por la imagen, banco de tejido evolutivo basado en bioefecto por protones, etc.).

5. **Proton-edu:** el estado del arte de la protonterapia y su realidad emergente en oncología avanzada debe considerar desde su implantación inicial un programa de formación continuada en protonterapia de referencia para especialistas en ciencias de la salud e ingeniería biomédica. En regiones geográficas que no disponen de esta tecnología los programas de formación influirán en los especialistas de acceso geográfico o cultural más favorable: en el caso de la península Ibérica, norte de África y América Latina.

La prueba de concepto sobre la implantación y viabilidad de la protonterapia en España, en práctica clínica académica, está superada y ha sido recientemente publicada como experiencia institucional inicial en el periodo 2020-2023 (55).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a los profesionales sanitarios de la Unidad de Protonterapia de la Clínica Universidad de Navarra por demostrar la viabilidad de la implantación clínica de la protonterapia oncológica en España. Especialmente reconocidos al Dr. Mauricio Cambeiro, Dr. Javier Serrano, Dra. Rosa Meiriño, Dr. Jacobo Palma, Dña. Marina García Cardosa, Dr. Javier Burguete y Dr. Borja Aguilar, por la aportación de imágenes basadas en práctica clínica CUN en los modelos de cáncer de mama, meduloblastoma y estudio de la exposición de la sangre circulante y estructuras vasculares.

OTROS DATOS

Este trabajo contiene en parte resultados generados en los siguientes proyectos de investigación activos en el grupo de investigación registrado INTRA de la Universidad de Navarra (*Interdisciplinary Theragnosis and Radiosomics*):

- Instituto de Salud Carlos III, Asociación Española Contra el Cáncer, ERAPERMED PerPlanRT, AC20/00123 and AC20/00102). Co-funded by the European Union, FEDER funds under the ERA PerMed ERA-NET Program.
- Instituto Carlos III PI20/01598.
- Horizon 2020 EU H2020-SU-DS-2018-2019-2020.
- Ministry of Science, Innovation and Education PID 2019-104558RB-100.
- Siemens International C00232756/PR20-00445.

BIBLIOGRAFÍA

- Mohan R. A review of proton therapy: Current status and future directions. *Precis Radiat Oncol.* 2022; 6(2): 164-176. doi: 10.1002/pro6.1149.
- Cao W, Rocha H, Mohan R et al. Reflections on beam configuration optimization for intensity-modulated proton therapy. *Phys Med Biol.* 2022; 67(13). DOI: 10.1088/1361-6560/ac6fac
- Baumann BC, Mitra N, Harton JG et al. Comparative effectiveness of proton vs photon therapy as part of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6(2): 237-246. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4889
- Lassaletta Á, Morales JS, Valenzuela PL et al. Neurocognitive outcomes in pediatric brain tumors after treatment with proton versus photon radiation: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2023; 19(8): 727-740. doi: 10.1007/s12519-023-00726-6
- Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Van Damme N, De Ruysscher D. Proton therapy in children: a systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95(1): 267-78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025
- Indelicato DJ, Bates JE, Mailhot Vega RB et al. Second tumor risk in children treated with proton therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(7): e28941. DOI: 10.1002/pbc.28941
- Lee A, Woods R, Mahfouz A et al. Evaluation of proton therapy reirradiation for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(1): e2250607. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50607
- Allen AM, Pawlicki T, Dong L et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol.* 2012; 103 (1): 8-11. doi: 10.1016/j.radonc.2012.02.001
- Chabra AM, Rice SR, Holtzman A et al. Clinical outcomes and toxicities of 100 patients treated with proton therapy for chordoma on the proton collaborative group prospective registry. *Radiother Oncol.* 2023; 183: 109551. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109551
- Hong S, Mahajan A, Laack NN et al. Comparison of tumor control after stereotactic radiosurgery or pencil beam proton therapy for newly diagnosed clival chordomas: a single-center retrospective study. *World Neurosurg.* 2023; 178: e510-e519. doi: 10.1016/j.wneu.2023.07.109
- Mattke M, Ohlinger M, Bougatf N et al. Proton and carbon ion beam treatment with active raster scanning method in 147 patients with skull base chordoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center-a single-center experience. *Strahlenther Onkol.* 2023 Feb;199(2):160-168. doi: 10.1007/s00066-022-02002-4. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36149438; PMCID: PMC9876873
- Nie M, Chen L, Zhang J, Qiu X. Pure proton therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: A systematic review of clinical experience. *Front Oncol.* 2022 Nov 25;12:1016857. doi: 10.3389/fonc.2022.1016857. PMID: 36505855; PMCID: PMC9732011.
- Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2015; 114(3): 289-295. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.033
- Bush DA, Volk M, Smith JC et al. Proton beam radiotherapy versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of a randomized clinical trial. *Cancer* 2023; 129(22): 3554-3563 doi: 10.1002/cncr.34965 . Online ahead of print.
- Chuong MD, Kaiser A, Khan F et al. Consensus report from the Miami Liver Proton Therapy Conference. *Front Oncol.* 2019; 9: 457. doi: 10.3389/fonc.2019.00457 .
- Gogineni E, Chen H, Istl AC, Johnston FM, Narang A, Deville C jr. Comparative in silico analysis of ultra-hypofractionated intensity-modulated photon radiotherapy (imrt) versus intensity-modulated proton therapy (impt) in the pre-operative treatment of retroperitoneal sarcoma. *Cancers (Basel).* 2023; 15(13): 3482. doi: 10.3390/cancers15133482
- Manzar GS, Lester SC, Routman DM et al. Comparative analysis of acute toxicities and patient reported outcomes between Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) for the treatment of oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2020; 147: 64-74. doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.010
- Lee A, Kitpanit S, Chilov M, Langendijk JA, Lu J, Lee NY. A systematic review of proton therapy for the management of nasopharyngeal cancer. *Int J Part Ther.* 2021; 8(1): 119-130. doi: 10.14338/IJPT-20-00082.1
- Hasan S, Lazarev S, Garg M et al. Proton therapy for high-risk prostate cancer: Results from the Proton Collaborative Group PCG 001-09 prospective registry trial. *Prostate.* 2023; 83(9): 850-856.
- Kubeš J, Haas A, Vondráček V et al. Ultrahypofractionated proton radiation therapy in the treatment of low and intermediate-risk prostate Cancer-5-Year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110: 1090-1097. doi: 10.1002/pros.24525

21. Laughlin BS, Thorpe CS, DeWees TA et al. Initial Quality of Life and Toxicity Analysis of a Randomized Phase 3 Study of Moderately Hypofractionated Radiation Therapy With or Without Androgen Suppression for Intermediate-Risk Adenocarcinoma of the Prostate: PCG GU003. *Adv Radiat Oncol.* 2022 Dec 9;8(3):101142. doi: 10.1016/j.adro.2022.101142. PMID: 36896215; PMCID: PMC9991536.
22. Lin SH, Hobbs BP, Verma V et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(14): 1569-1579. doi: 10.1200/JCO.19.02503
23. Xi M, Xu C, Liao Z et al. Comparative Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy Using Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy for Esophageal Cancer: A Retrospective, Single-Institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):667-676. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2450. Epub 2017 Jun 27. PMID: 29280461.
24. Garant A, Spears G, Routman D et al. A Multi-Institutional Analysis of Radiation Dosimetric Predictors of Toxicity After Trimodality Therapy for Esophageal Cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2021 Jul-Aug;11(4):e415-e425. doi: 10.1016/j.proro.2021.01.004. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33486102.
25. Nonaka T, Kawashiro S, Ishikawa H et al; Esophageal Cancer Practice Guidelines Preparation Committee. Concurrent chemoradiotherapy using proton beams can reduce cardiopulmonary morbidity in esophageal cancer patients: a systematic review. *Esophagus.* 2023; 20(4): 605-616. doi: 10.1007/s10388-023-01015-x .
26. Chen Y, Luo H, Liu R et al. Efficacy and safety of particle therapy for inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2023; 18(1): 86. doi: 10.1186/s13014-023-02264-x
27. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1301-1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308. Epub 2022 Feb 2. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022 Jun 10;40(17):1965. PMID: 35108059; PMCID: PMC9015199.
28. Mutter RW, Choi JI, Jimenez RB et al. Proton therapy for breast cancer: a consensus statement from the particle therapy cooperative group breast cancer subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 111(2): 337-359. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.110
29. Gao RW, Mullikin TC, Aziz KA et al. Post-mastectomy Intensity Modulated Proton Therapy: 5-Year Oncologic and Patient-Reported Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 Nov 15;117(4):846-856. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.05.036. Epub 2023 May 26. PMID: 37244627.
30. Mutter RW, Jethwa KR, Gonuguntla K et al. 3 fraction pencil-beam scanning proton accelerated partial breast irradiation: early provider and patient reported outcomes of a novel regimen. *Radiat Oncol.* 2019 Nov 21;14(1):211. doi: 10.1186/s13014-019-1417-7. PMID: 31752934; PMCID: PMC6873533.
31. Mutter RW, Giri S, Fruth BF et al. Conventional versus hypofractionated postmastectomy proton radiotherapy in the USA (MC1631): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24(10): 1083-1093. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00388-1
32. Jethwa KR, Tryggestad EJ, Whitaker TJ et al. Initial experience with intensity modulated proton therapy for intact, clinically localized pancreas cancer: Clinical implementation, dosimetric analysis, acute treatment-related adverse events, and patient-reported outcomes. *Adv Radiat Oncol.* 2018; 13(3): 314-321. doi: 10.1016/j.adro.2018.04.003
33. Yamazaki H, Shibuya K, Kimoto T et al. Proton beam therapy for extrahepatic biliary tract cancer: Analysis with prospective multi-institutional patients' registration database, Proton-Net. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023; 41: 100634. doi: 10.1016/j.ctro.2023.100634
34. Scorsetti M, Mancosu P, Navarria P et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for adrenal metastases: a feasibility study of advanced techniques with modulated photons and protons. *Strahlenther Onkol.* 2011; 187(4): 238-244. doi: 10.1007/s00066-011-2207-9
35. Fok M, Toh S, Easow J et al. Proton beam therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2021; 38: 101638. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101638
36. Pedone C, Sorcini B, Staff C et al. Preoperative short-course radiation therapy with PROtons compared to photons in high-risk RECTal cancer (PRORECT): Initial dosimetric experience. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022; 39: 100562. doi: 10.1016/j.ctro.2022.100562
37. Takaoka EI, Miyazaki J, Ishikawa H et al. Long-term single-institute experience with trimodal bladder-preserving therapy with proton beam therapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 47(1): 67-73. doi: 10.1093/jco/hyw151
38. Berlin E, Yegya-Raman N, Garver E, Li T, Lin LL, Taunk NK. Acute and long-term toxicity of whole pelvis proton radiation therapy for definitive or adjuvant management of gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2023; 172: 92-97. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.03.003
39. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood.* 2018; 132(16): 1635-1646. doi: 10.1182/blood-2018-03-837633
40. Yang JT, Wijetunga NA, Pentsova E et al. Randomized phase II trial of proton craniospinal irradiation versus photon involved-field radiotherapy for patients with solid tumor leptomeningeal metastasis. *J Clin Oncol.* 2022; 40(33): 3858-3867. doi: 10.1200/JCO.22.01148
41. Verma V, Mishra MD, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer.* 2016; 122 (10): 1483-1501. doi: 10.1002/cncr.29882

42. Huang D, Frank SJ, Verma V et al. Cost-effectiveness models of proton therapy for head and neck: Evaluating quality and methods to date. *Int J Part Ther.* 2021; 8(1): 339-353. doi: 10.14338/IJPT-20-00058.1
43. Bertagnolli MM, Carnival D, Jaffee EM. Achieving the goals of the cancer moonshot requires progress against all cancers. *Cancer Discov.* 2023; 13(5): 1049-1052. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0344
44. Yan S, Ngoma TA, Ngwa W, Bortfeld TR. Global democratisation of proton radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2023; 24(6): e245-e254. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00184-5 .
45. Prasanna PG, Rawojc K, Guha C, Buchsbaum JC, Miszczyk JU, Coleman CN. Normal tissue injury induced by photon and proton therapies: Gaps and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(5): 1325-1340. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.043
46. Bekelman JE, Denicoff A, Buchsbaum J. Randomized trials of proton therapy: Why they are at risk, proposed solutions, and implications for evaluating advanced technologies to diagnose and treat cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2461-2464. doi: 10.1200/JCO.2018.77.7078
47. Prasanna PGS, Narayanan D, Zhang K, Rahbar A, Coleman CN, Vikram B. Radiation biomarkers: Can small businesses drive accurate radiation precision medicine? *Radiat Res.* 2020; 193(3): 199-208. doi: 10.1667/RR15553.1
48. Billay B, Wootten AC, Crowe H et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient's assessment, management and outcomes in oncology settings: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2016; 42: 56-72. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.11.007
49. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: Systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare Consortium. *Lancet Oncol.* 2023; 24(3): e121-e132. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00752-5
50. Atun R, Jaffray DA, Barton MB et al. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2015; 16(10): 1153-1186. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00222-3 .
51. Nogueira LM, Jemal A, Yabroff KR, Efstathiou JA. Assessment of proton beam therapy use among patients with newly diagnosed cancer in the US, 2004-2018. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(4): e229025. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9025
52. Goitein M, Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol.* 2008; 26(2): 175-176. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4329
53. Galluzzi L, Aryankalayil MJ, Coleman CN, Formenti SC. Emerging evidence for adapting radiotherapy to immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20(8): 543-557. doi: 10.1038/s41571-023-00782-x .
54. Brennenman RJ, Sharifai N, Fischer-Valuck B et al. Abscopal effect following proton beam radiotherapy in a patient with inoperable metastatic retroperitoneal sarcoma. *Front Oncol.* 2019; 9: 922. doi: 10.3389/fonc.2019.00922
55. Calvo FA, Palma J, Serrano J et al. Hospital-based proton therapy implementation during the COVID pandemic: Early clinical and research experience in a European academic institution. *Clin Transl Oncol.* 2023; 25(5): 1268-1276. doi: 10.1007/s12094-023-03127-3 .

Si desea citar nuestro artículo:

Calvo Manuel FA, Gómez Caamaño A, Ferrer Albiach C, Rubio Rodríguez MC, Conde Moreno AJ, Giralt López de Sagredo J, Aris-
 tritu Mendióroz J. Protonterapia y cáncer: horizonte clínico 2030
 en España. *An RANM.* 2023;140(03): 233-251. DOI: 10.32440/
 ar.2023.140.03.rev01
