

Radioterapia de alta precisión en el tratamiento del cáncer: Hadronterapia

*Ignacio Petschen Verdaguer**

Academico de Número de la R.A. Medicina Comunitat Valenciana

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos, colegas médicos, físicos y demás personas que han tenido a bien asistir a esta sesión científica que versará sobre la hadronterapia del cáncer.

El motivo de mi presencia aquí surgió de la última reunión de la Real Academia, convocatoria en la que nuestro Presidente, el Excmo. Sr. D. Vicente Tormo, nos instó a transmitir a la Sociedad Valenciana avances científicos de actualidad. Pensé entonces en la reciente aprobación por parte del Gobierno de la creación de una Gran Instalación de Física Médica en Valencia, en el marco del Mapa de Estructuras Singulares de España. Y una de las actividades principales de la citada Instalación será la hadronterapia en su vertiente protónica, una forma de radioterapia de altísima precisión en el tratamiento del cáncer, que como oncólogo radioterápico y miembro de la comisión del proyecto, que preside el profesor Bernabeu, catedrático de física, y de la que también es miembro destacado el ilustre académico profesor Llombart, tengo a bien exponerles en esta conferencia.

Índice:

- I.- Introducción.
- II.- Características físicas.
- III.- Características radiobiológicas.
- IV.- Características técnicas.
- V.- Experiencia clínica con protones
- VI.- Experiencia clínica con iones

I.- Introducción

El objeto de la radioterapia (RT) es depositar una elevada dosis de radiación ionizante en el tumor, lo suficientemente alta para que lo destruya, evitando al mismo tiempo que los tejidos sanos sean irradiados. El ideal es, por tanto, depositar el 100 % de la dosis prescrita en las células tumorales y el 0 % en las sanas, lo que es evidentemente imposible de conseguir en la práctica, habida cuenta de la distribución de dosis cuando los haces de radiación interaccionan con la materia. Para la radiación electromagnética (rayos X y rayos gamma) la distribución de la dosis, exponencial decreciente cuando un haz penetra en el organismo, hace que sea muy difícil aproximarse al referido ideal, sobre todo en los tumores profundos.

La utilización de otra modalidad de radiación, las partículas cargadas, permite una distribución de dosis en los tejidos completamente diferente, pues ceden energía hasta que la radiación se detiene. Los electrones vienen utilizándose satisfactoriamente para tumores próximos a la superficie corporal; pero pierden su valor ante tumores profundos, en parte por la radiación de frenado que impide una caída brusca de la dosis cuando se han detenido. Ahora bien, partículas cargadas de mayor peso (protones e iones) distribuyen su energía en la materia que atraviesan, de forma tal, que pueden utilizarse ventajosamente para irradiar un elevado número de neoplasias.

II.- Características físicas

La gran velocidad de los protones/iones al penetrar en el organismo hace que se deposite una dosis relativamente baja (“plateau”) en su trayectoria, pero a determinada profundidad, en función de la mayor o menor energía de los protones/iones, gracias a su enlentecimiento por la acción de frenado de los electrones del medio, cuando están próximos a detenerse, ceden la mayor parte de su energía formando lo que se denomina “pico de Bragg”. Tras el pico de Bragg la dosis desciende bruscamente y pasa a ser prácticamente nula (penumbra distal mínima); asimismo la penumbra lateral es también muy reducida debido a la escasa dispersión lateral. Se tratará por tanto de hacer coincidir los picos de Bragg con el tumor; pero el pico de Bragg es muy agudo y difícilmente podrá abarcar el volumen tumoral, por lo que habrá que ensancharlo; y ello se logra, bien superponiendo haces con energías decrecientes hasta cubrir el tumor, bien introduciendo filtros de espesor creciente en su trayectoria (modulador), aunque la superposición de los “plateaus” de dichos haces elevarán la dosis de entrada (Fig. 1).

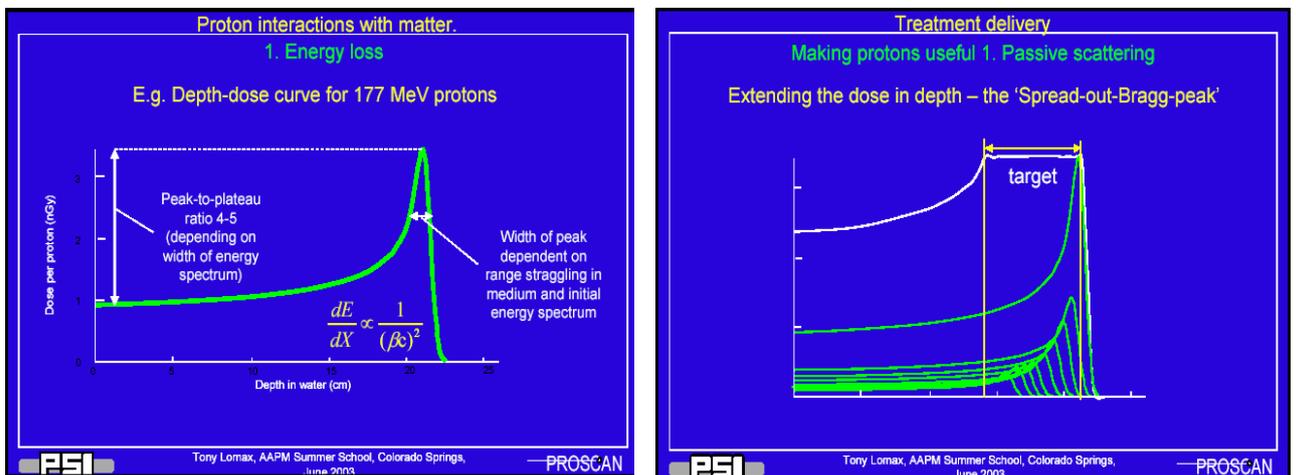


Fig. 1.- Pico de Bragg y modo de expansión en la zona de tratamiento (T. Lomax).

La diferencia de distribución de dosis en profundidad entre protones e iones radica en que el plateau es más bajo y el pico de Bragg más agudo y con gradiente mayor para los iones; pero éstos tienen el inconveniente de contar con una pequeña extradosis por detrás del pico de Bragg producida por fragmentos nucleares (cola de fragmentación). Aunque la diferencia fundamental entre protones e iones viene dada por la mayor masa y carga de estos últimos; a mayor masa y carga corresponde una mayor transferencia lineal de energía (LET) y una mayor densidad de ionización, de la que se desprende mayor eficacia biológica relativa (RBE).

III.- Características radiobiológicas

Cuando determinamos qué dosis recibe un tumor ó tejidos corporales utilizamos el concepto de dosis absorbida, que expresa la cantidad de energía que la radiación que atraviesa el medio deposita en él. La dosis es por tanto una expresión cuantitativa del efecto físico producido por la radiación y, lógicamente, tiene interés biológico. A igual dosis el efecto biológico es el mismo para una radiación dada. Sin embargo el efecto biológico depende de la naturaleza de la radiación y, por tanto, el carácter cuantitativo de la dosis

debe completarse por su carácter cualitativo, que está en función de la distribución de la energía a escala microscópica. Y de echo el efecto biológico es causa de la absorción de energía por determinadas estructuras celulares de muy pequeñas dimensiones y, especialmente para ellas, la distribución de la energía se manifiesta no uniforme y discontinua (Fig. 2).

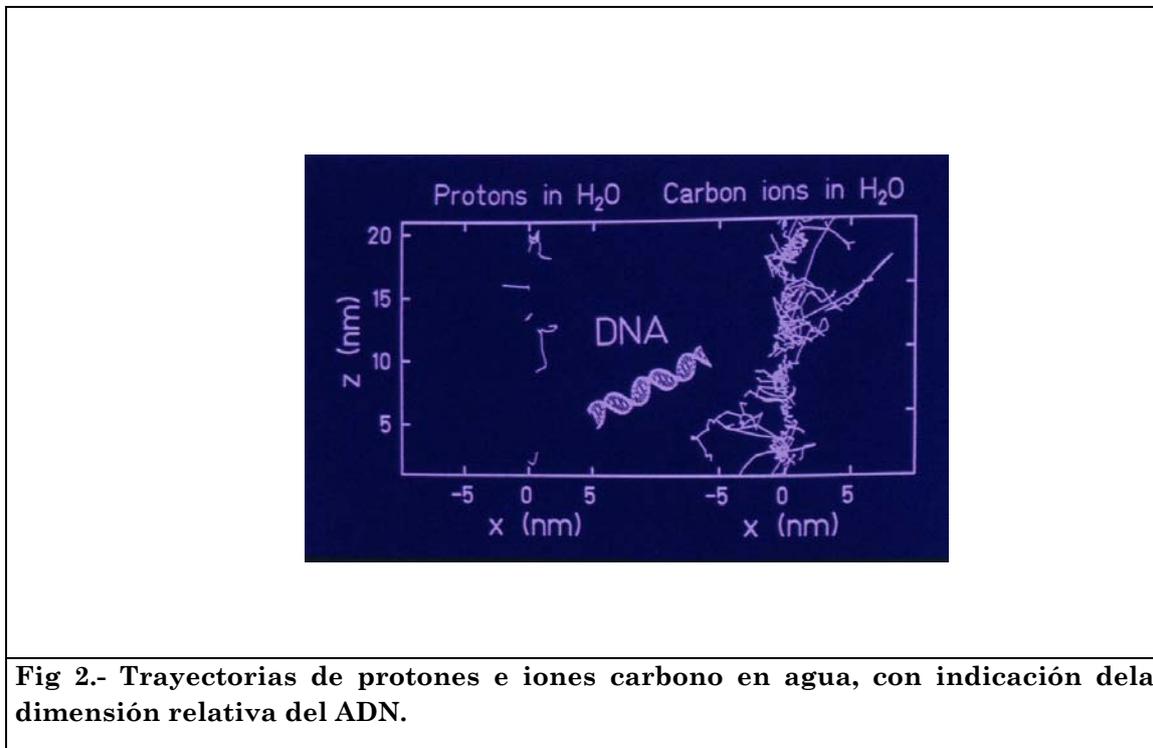


Fig 2.- Trayectorias de protones e iones carbono en agua, con indicación de la dimensión relativa del ADN.

La indicación representativa de la distribución microscópica de las ionizaciones o de la energía absorbida es la LET, que se define como la energía transferida por unidad de longitud de la trayectoria, y se mide en KeV por micra. La LET tiene una relación directa con el poder de frenado debido a la colisión entre las partículas cargadas incidentes y los electrones del medio atravesado (que es la causa fundamental de su enlentecimiento o frenado). Y como las partículas cargadas tienen diferente carga, diferente masa y diferentes velocidades, la distribución espacial será muy variable, correspondiendo una mayor densidad de ionización cuando la partícula tenga mayor masa, mayor carga y menor velocidad (fórmula de Bethe).

Sabemos por tanto que dosis iguales de diferentes tipos de radiaciones ionizantes no producen efectos biológicos iguales. Al comparar el efecto de diferentes radiaciones se toma como estándar comparativo los RX de 250 kV, simplemente porque en esa época los efectos de ese tipo de radiación eran bien conocidos. Se define por tanto la RBE de determinada radiación sometida a test como la relación entre la dosis de RX de 250 kV y la dosis de la radiación estudiada que produzca la misma respuesta biológica (Fig. 3).

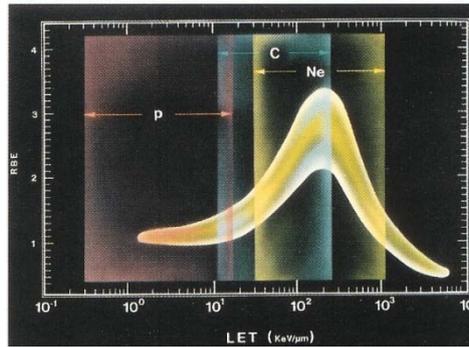


Fig 3.- Relación entre EBR y TLE para protones e iones carbono y neón.

Ahora bien, para que una radiación de elevada RBE sea ventajosa en radioterapia clínica, la RBE para los tumores debe ser mayor que la RBE para los tejidos sanos sobre los que asienta el tumor, ya que son éstos los que limitan la dosis a administrar. Esta circunstancia viene definida en RT por el factor de ganancia terapéutica (GTF) que se define como el cociente entre la RBE del tumor y la del tejido normal, que debe ser superior a la unidad para que la radiación sometida a prueba sea utilizada ventajosamente.

Concluiremos indicando las características biológicas de las radiaciones de elevado LET, de las que derivarán sus indicaciones terapéuticas:

- Mayor eficacia de la RT fraccionada al desaparecer el “hombro” de la curva de supervivencia de cada fracción por la menor reparación del daño subletal.
- Reducción de las diferencias de radiosensibilidad derivadas de las diversas fases del ciclo celular.
- Disminución del efecto oxígeno, es decir, de la OER (Oxigen Enhancement Ratio).

Por todo ello la indicación preferente de partículas con alto LET y RBE será la de tumores bien diferenciados, de crecimiento lento, radio-resistentes por hipoxia, con lenta redistribución celular y con alta reparación intracelular.

La RBE de los protones se ha establecido en el valor de 1,1 como media, es decir, escasamente superior a la radiación convencional (RX, R gamma o electrones). Ello es así porque la mayor RBE se produce sólo en el pico de Bragg, donde tiene un valor superior (1,2-1,4), mientras que en el “plateau” mantiene valores del orden de 0,9-1. Se tendrá pues en cuenta cuando los órganos de riesgo se encuentren inmediatamente detrás del pico de Bragg, y pudieran ser alcanzados por éste. Recientes estudios apuntan hacia una elevada inducción de apoptosis cuando determinadas líneas celulares se irradian con protones (1). Si se utilizan iones de peso elevado, el carbono es el más utilizado en la actualidad, la RBE alcanza valores de entre 2 y 3. Ello añade a la característica de una excelente distribución de dosis física, la de una menor dependencia del oxígeno, de las fases del ciclo celular, y una menor capacidad de reparación del daño subletal, como ya se ha mencionado previamente. Tumores de glándulas salivares, de senos paranasales, sarcomas de partes blandas y óseos localmente avanzados, de bajo grado especialmente, son neoplasias candidatas a esta modalidad terapéutica.

IV.- Características técnicas

Para la producción de protones de energías variables entre 70 y 250 MeV, que son las requeridas por la profundidad a que están situados los tumores humanos, contamos con ciclotrones y sincrotrones. Los protones se transportan desde el ciclotron o sincrotron a las salas de tratamiento en donde se cuenta, bien con un sistema de haz de dirección fija

(horizontal, vertical u oblicua), bien con un gantry isocéntrico que permite dirigir el haz de protones con cualquier angulación. El haz fijo horizontal suele utilizarse para protones de 70 MeV requeridos para tratar melanomas uveales. El gantry con protones de 230 MeV es el equipo ideal para tratar tumores profundos de cualquier localización.

En cuanto a la técnica que permite la adecuada distribución de dosis en el volumen blanco se distinguen básicamente dos métodos, la difusión pasiva y el barrido activo. La primera consiste en utilizar un filtro difusor que amplía lateralmente el haz (double scattering filter) junto a un colimador que da forma al campo y un modulador que extiende el pico de Bragg en profundidad y que se diseña para cada tumor. El barrido activo consiste en un fino haz de protones (pencil beam) que se desvía lateralmente en un campo magnético para ir barriendo el campo, como en TV (raster scan) o punto a punto (spot scan) –Fig. 4-. Por otra parte cuando se utilizan varias incidencias confluentes para conformar de forma óptima la distribución de dosis en el tumor, realizando una planificación dosimétrica inversa, hablaremos de autentica modulación de intensidad (IMPT) –Fig 5-. Una veintena de centros que, hoy día, tratan tumores con protones.

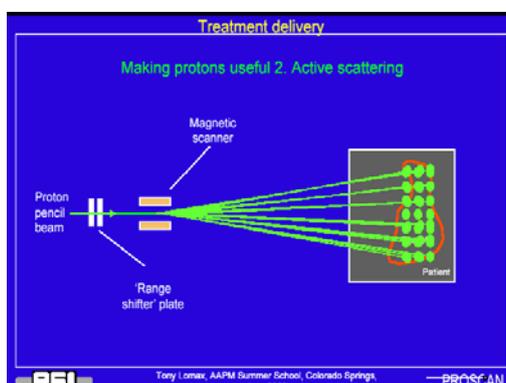


Fig 4.- Esquema de la técnica “SPOT SCAN”

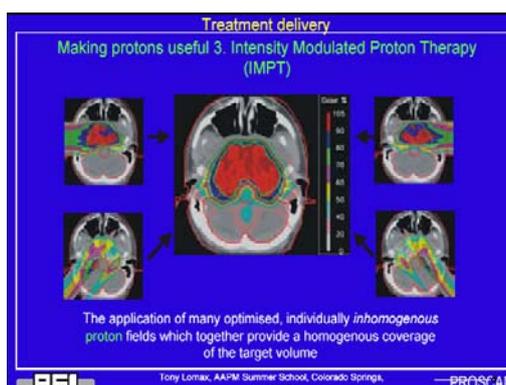


Fig. 5.- Ejemplo de IMPT (T. Lomax)

V.- Experiencia clínica con protones

Las características físicas de los protones conducen a que la indicación preferente sea la de tumores perfectamente delimitables, sin excesivo potencial metastatizante, adyacentes a órganos de riesgo, sobre todo si en ellos se demuestra efectiva la escalada de dosis.

Graffman comunicó algunos resultados de los paciente tratados en Upsala entre 1957 y 1968, considerados por él satisfactorios en algunas localizaciones, pero de los que no

puede sacarse conclusión alguna (2). En Cambridge se trataron varios millares de pacientes entre 1961 y 2001. Hacia 1990 se evaluó la casuística, correspondiendo el mayor número de casos tratados a melanomas de coroides, así como también a más de 1.000 malformaciones arteriovenosas cerebrales, un número similar de hipófisis, cerca de dos centenares de tumores de la base del cráneo, y, en menor número, meningiomas, cánceres de próstata, ano-rectales, de cabeza y cuello, retroperitoneales, etc (3). En la universidad de Tsukuba se evaluaron los resultados de 147 pacientes tratados hasta 1990 (en el 37% de los casos combinando protones y fotones), concluyendo los autores que los protones resultaron ventajosos en cáncer de pulmón no microcítico, de esófago, de hígado, de cervix uterino, de próstata, y de cabeza y cuello (4).

Tras las referidas experiencias preliminares analizaremos con más concreción los resultados en función de las localizaciones tumorales, siguiendo recientes revisiones (5-10).

A.- Melanomas uveales

Se trata del tumor irradiado más frecuentemente con el ciclotrón de Harvard; en un análisis publicado en el 2002, basado en 2.069 pacientes, tratados con 70 Gy en 5 fracciones, se obtuvo una tasa de control local a los 15 años del 95% y de retención ocular del 84% (11). En el Instituto Paul Scherrer, tras tratar 2.435 pacientes, se obtuvo una tasa de control local a los 10 años del 94,8% (12) y una tasa de retención ocular, también a los 10 años, del 86% (14), en el Centro de Protonterapia de Orsay, un control local del 96% con una retención ocular del 92%, a los 5 años, tras el análisis de 1.406 pacientes (13), en el Centro de Niza un control local del 89% con retención ocular del 88%, a los 5 años, en 538 pacientes (14), en Berlín un control local del 95,5% con retención ocular en el 87,5%, a los tres años, en 245 pacientes (15) y, en Clatterbridge, un control local del 96,5% con retención ocular del 90,6%, a los 5 años, en 349 pacientes (16) -Tabla 1-.

Una reciente revisión que recoge 10 publicaciones concluye indicando que el tratamiento de los melanomas uveales con protones o iones Helio reporta excelentes resultados y son una indicación preferente (8). Sólo pequeños tumores periféricos y tumores grandes localizados en las proximidades de glándula lacrimal, por el riesgo de síndrome de ojo seco en estos últimos, pueden tratarse satisfactoriamente por medio de braquiterapia epiescleral.

CENTRO	Control Local 5 años	Retención ocular 5 años
MGH (BOSTON)	96%	84%
PSI (VILLIGEN)	94%	86%
NIZA	89%	88%
ORSAY	97%	92%
CLATTERBRIDGE	96,5%	90,6%

Tabla 1.- Resultados de la Radioterapia con protones en el melanoma uveal. Visión útil conservada en más del 50%.

B.- Cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo

Se trata de tumores próximos a estructuras críticas, como el tronco cerebral y las vías ópticas, que precisan de elevadas dosis de radiación si la cirugía no ha sido totalmente radical. El análisis de los pacientes tratados en el MGH corresponde a 169 cordomas y 165

condrosarcomas tratados entre 1975 y 1998. Las tasas de control local a los 5 años en los localizados en la base del cráneo fueron de 98% para los condrosarcomas y 73% para los cordomas (17). La experiencia del Centro Protónico de Loma Linda (CPULL) muestra tasas de control local a los 5 años algo inferiores, 75% para los condrosarcomas y 59% para los cordomas (18). En cualquier caso estos resultados se comparan favorablemente con los publicados para la radioterapia de fotones, especialmente en los cordomas en los que se reportan controles locales que oscilan entre 17% y 65% a los 5 años (Tabla 2).

Esta misma variedad de tumores, localizados en el esqueleto axial, así como el sarcoma osteogénico, pueden beneficiarse de la protonterapia por lograrse con ella una mayor protección de la médula espinal, siendo esperanzadores los resultados publicados por Hug y cols.(19).

	CORDOMAS	CONDROSARCOMAS
CENTRO	<u>Control local 5 años</u>	<u>Control local 5 años</u>
MGH (BOSTON)	73%	99%
CPULL (CALIFORNIA)	59%	75%
CP ORSAY	71%	85%

Tabla 2.- Resultados de la Radioterapia con protones en cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo.

C.- Tumores pediátricos

Los tumores de la infancia se perfilan como una indicación preferente de la protonterapia, habida cuenta de la morbilidad que pueden causar bajas dosis en tejidos sanos en desarrollo, así como su potencial carcinogénico. Análisis que calculan este riesgo, basados en el modelo de la publicación nº 60 de la ICRP, obtiene una reducción del mismo que oscila entre un factor de 2, para un rhabdomyosarcoma, y un factor de entre 8 y 15, para un meduloblastoma (20).

En los cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo pueden obtenerse, como en los adultos, buenos resultados, control local del 72% a los 5 años (21), así como también en otros tumores cerebrales (meningiomas, gliomas de bajo grado, craneofaringiomas...).

El retinoblastoma, gliomas de vías ópticas y el meduloblastoma son también tumores subsidiarios de protonterapia, no excluyendo rhabdomyosarcomas, sarcomas de Ewing y neuroblastomas de localización comprometida. La protección de órganos y tejidos sanos es el argumento fundamental de la utilización de protones en estas neoplasias.

D.- Otras localizaciones tumorales

Determinados tumores sólidos del adulto, que requieren de elevadas dosis de radiación, pueden también tener indicación de protonterapia y están siendo tratados en diferentes centros, frecuentemente en combinación con radioterapia de fotones.

Cánceres de cabeza y cuello, sobre todo de nasofaringe y de región nasotmoidal y de senos paranasales, adenocarcinomas de próstata, en los que se pretende en este tumor alcanzar elevadas dosis protegiendo más eficazmente el recto y la vejiga urinaria, cánceres de pulmón no microcítico y carcinomas hepatocelulares, en estadios precoces e inoperables,

así como sarcomas retroperitoneales con resto tumoral tras cirugía, son otras localizaciones neoplásicas tributarias de protonterapia.

VI.- Experiencia clínica con iones

Las primeras experiencias en el mundo se realizaron, a la par que la de los protones, en el laboratorio Lawrence Berkeley de la Universidad de California. Los iones helio se aceleraron hasta energías de 230 MeV y con ellos se trataron fundamentalmente melanomas de coroides y condrosarcomas o cordomas de la base del cráneo, además de tumores de senos paranasales, nasofaringe, óseos y paraespinales, obteniéndose resultados superponibles a los de los protones.

Los iones neón se aceleraron en el Bevalac, también en Berkeley, hasta energías de 700 MeV. Su EBR se aproxima al valor 3. Con ellos se iniciaron estudios en fase II en 1979, valorándose los resultados en el año 89, en 239 pacientes, que fueron satisfactorios. Se han podido constatar buenos resultados en cánceres avanzados de glándulas salivares, de senos paranasales, sarcomas óseos, sarcomas de partes blandas, cánceres de próstata y cánceres del tracto biliar.

Aunque en 1993 se suspendieron las actividades clínicas en Berkeley, las experiencias prosiguen en otros centros, de entre los que destacamos el Centro Hospitalario dedicado a la Radioterapia con Iones construido en Chiba (Japón) y el GSI de Darmstadt (Alemania), que en breve será sustituido por el Centro de Heidelberg, cuyas informaciones serán cruciales en el desarrollo de esta nueva modalidad de radioterapia. Otros proyectos europeos se están desarrollando en Francia (Etoile en Lyon), Austria (Austron en Viena) e Italia (CNAO en Pavía).

La experiencia clínica con iones pesados es más reducida que la existente con protones. Castro en UCLA publicó los resultados obtenidos con iones neón en diferentes patologías a principios de los años 90, que se consideran satisfactorios (tabla 3). En una reciente reunión celebrada el pasado año en el CERN, H. Tsuji presentó la experiencia japonesa (HIMAC Chiba) con iones carbono, con resultados que podemos calificar de excelentes en el melanoma uveal, cáncer de próstata, cáncer hepatocelular precoz y cáncer de pulmón no microcítico (tablas 4 y 5). Se presentó así mismo la experiencia alemana (GSI, Darmstadt) en cordomas y condrosarcomas con resultados, como ocurre con los protones, también altamente satisfactorios (tabla 6)

TUMOR	Supervivencia 5 años	Control local 5 años
Ca. glándula salivar avanzado	50%	52%
Ca. senos paranasales	69%	69%
Sa. partes blandas avanzado	42%	59% (4 años)
Sa. Óseo, resto macroscópico	45%	59%
Ca. próstata localmente avanzado	87%	85%
Ca. tracto biliar	28%	44%

Tabla 3.- RT con iones neón en diferentes variedades tumorales. Datos de Castro y cols., Lab. L. Berkeley. Univ. California.

CA. PRÓSTATA		CL 5 años	No recaída B.
20x3,3 o 16x3,6 (83-90 GyE)		100%	83,2%
	Bajo R Alto R		100% 80,5%
CA. HEPATOCELULAR		CL 3 años	
4 fr. 1 sem. (32-38,8 GyE)		90%	
MELANOMA UVEAL		CL 3 años	Retención ocular
		97,4%	91,1%

Tabla 4.- RT con iones carbono. Experiencia japonesa (HIMAC, Chiba). H. Tsuji.

CA. PULMÓN NO MICRO.	CL 3 años		CL 3 años
18 fr. 6 sem. (59-95 GyE)	64%	(>86GyE)	90%
9 fr. 3 sem. (68-79 GyE)	84%	(>72GyE)	95%
	CL2 años		CL 2 años
1 fr. (28-36 GyE)	81,8% (T1)		57,1% (T2)
SA. ÓSEO Y PB	CL 3 años		
16 fr.	88%		
CA. CERVIX III	CL 3 años		
16 fr.	58%		

Tabla 5.- RT con iones carbono. Experiencia japonesa (HIMAC, Chiba). H. Tsuji.

TUMOR	CL 4 años	SUPERV. 4 años
CORDOMAS	74%	91%
CONDROSARCOMAS	90%	98,2%

Tabla 6.- RT con iones carbono. Experiencia alemana (GSI Darmstadt). D. Schulz-Ertner

Para concluir el apartado de las indicaciones de la hadronterapia debe decirse que no se dispone todavía de ensayos prospectivos de distribución aleatoria que permitan poner de manifiesto un nivel de prueba o evidencia grado I, o incluso grado II, para los protones o iones frente a las técnicas conformadas de fotones; aunque ello no quiera decir que los hadrones no conduzcan a mejores resultados en determinados tumores, sobre todo en aquellos citados de indicación preferente. De ahí la necesidad de promover ensayos fase II y III, bien diseñados, que atiendan tanto al control local del tumor como a la morbilidad terapéutica, comparativos entre las mejores técnicas de RT fotónica conformada y la hadronterapia.

Bibliografia:

1. DI PIETRO C, PIRO S, RAGUSA M et al. Cellular and molecular effects of protons: Apoptosis induction and potential implications for cancer therapy. *Apoptosis* 11:57-66, 2006.
2. GRAFFMAN S, BRAHME A et al. Proton Radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans. *Strahlentherapie* 161(12): 764-770, 1985.
3. SUIT HD, GOTEIN M et al. Increased efficacy of radiation therapy by use of proton beam. *Strahlenther. Onkol.* 166:40-44, 1990.
4. TSUNEMOTO H, MORITA S et al. Proton Therapy in Japan. *Radiat Res* 8 (suppl): 235-43, 1985.
5. NOËL G, FEVRET L, et al. Treatment with charged particles beams: hadrontherapy part I: physical basis and clinical experience of treatment with protons. *Cancer Radiother.* 7:321-339, 2003
6. CONDE AJ, FEUVRET L, NOEL G et al. La protonterapia ; indicaciones y perspectivas. *Rev Oncol* 6: 403-414, 2004.
7. SCHULZ-ERTNER D, JÄKEL O and SCHLEGEL W. Radiation Therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol* 16:249-259, 2006.
8. SCHULZ-ERTNER D, and TSUJII H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol* 25:953-64, 2007
9. BRADA M, PIJLS-JOHANNESMA M and DE RUYSSCHER D. Proton therapy in clinical practice: Current clinical evidence. *J Clin Oncol* 25:965-970, 2007.
10. SPIRO IJ et al. Proton Beam Radiation Therapy. Chapter 65 of Principles and Practice of Oncology. DE VITA VT et al. 6th. Edition (ISBN:0-7817,2229-2), PG.3229-34.
11. GRAGODAS E, LI W, GOITEIN M et al. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophtalmol* 120: 1665-71, 2002.
12. EGGER E, SCHALENBOURG A, ZOGRAFOS L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 51:138-147, 2001.
13. DENDALE R, LUMBROSO L, NOEL G et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut-Orsay proton therapy center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65:780-7, 2006.
14. COURDI A, CAUJOLLE JP, GRANGE JD, et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:5-11, 1999.
15. HOCHT S, BECHRAKIS NE, NAUSNER M et al. Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. *Strahlenther Onkol* 180:419-24, 2004.
16. DAMATO B, KACPEREK A, CHOPRA M et al. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: The Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62:1405-11, 2005.
17. MUNZENRIDER JE, LIEBSCH NJ. Proton therapy for tumors of the skull base (review). *Strahlentherapie und Onkologie* 175(suppl 2):57, 1999.
18. HUG EB, LOREDO LN, SLATER JD, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 91:432, 1999.
19. HUG EB, FITZEK MM, LIEBSCH NJ et al. Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial eskeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 31:467-76, 1995.
20. MIRALBELL R, LOMAX A, CELLA L et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:824-829, 2002.
21. HUG EB, SWEENEY RA, NURRE PM et al. . Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 52:1017-1024, 2002.