

La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Actualización

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos en Salud



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya

La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Actualización

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Actualización / María Grau— Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2018.—58 p; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Protonterapia 2. Cáncer--Tratamiento 3. Protones--Terapia 4. Radioterapia

I.- España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Grau M. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Actualización. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© 2018 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

© 2018 Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección: i2e3

Maquetación: Joana López Corduente

Nipo: 680-17-117-0

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Actualización

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya

Información preliminar

Autoría

María Grau

Médico especialista en medicina preventiva y salud pública. Doctora en salud pública y metodología de la investigación biomédica.

Otros participantes

Josep Alfons Espinàs

Asesor. Doctor en medicina experto en oncología. Pla director d'oncologia, Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinación:

Coordinación técnica:

Jillian Reynolds y Mireia Espallargues Carreras.

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

Coordinación administrativa:

Arantxa Romero

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Agradecimientos

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), en el marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión interna y externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a Josep Alfons Espinàs (Doctor en medicina experto en oncología) del Plan director de oncología del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, así como a Maite Solans (Máster en Salud Pública) del Área de Impacto Social de la Investigación de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Resumen ejecutivo	11
Executive Summary	13
Justificación	15
1. Introducción	17
2. Metodología	21
3. Resultados	25
4. Discusión y conclusiones	33
Anexos	37
Referencias	55

Resumen

Antecedentes

El presente proyecto tiene como objetivo revisar y actualizar la evidencia científica publicada sobre las indicaciones y la eficacia, efectividad, seguridad y relación coste-efectividad de la protonterapia en el tratamiento del cáncer de diversas localizaciones.

Metodología

Para tales fines, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica, incluyendo las publicaciones que cumplieran los siguientes criterios: revisiones sistemáticas, metanálisis y documentos de síntesis de evidencia que consideraron como desenlaces de interés: el control local del tumor, la supervivencia global, la supervivencia libre de metástasis, la toxicidad y efectos secundarios y la evaluación del coste-efectividad. Se consultaron las bases de datos: Medline, Scopus, The Cochrane Library Plus, ISI Web of Knowledge, TRIP Database, National Health Service Evidence, National Health Service Centre for Reviews and Dissemination, Health Technology Assessment Database, National Health Service Economic Evaluation Database y Database of Abstracts of Reviews of Effects mediante los términos clave de interés y las referencias de los artículos más destacados. Se seleccionaron las revisiones sistemáticas publicadas sobre el tema desde 2013.

Resultados

Se seleccionaron un total de 19 documentos. La protonterapia mostró resultados desiguales según el tipo tumoral y el criterio de evaluación utilizado. Únicamente en el tratamiento del meduloblastoma (en cualquier rango de edad) mostró un beneficio global frente a otros tipos de radioterapia. Aun así, la protonterapia mostró beneficios en algunos de los aspectos analizados en otros tumores pediátricos del sistema nervioso central (eficacia, efectividad y seguridad), los tumores de la base del cráneo (eficacia y efectividad) y el melanoma uveal (eficacia, efectividad y seguridad).

Conclusiones

La protonterapia no fue un tratamiento más eficaz, efectivo, coste-efectivo y seguro que la terapia fotónica o terapia de iones para la mayoría de tipos tumorales. Sin embargo, esta terapia sí mostró mejores resultados globales para el meduloblastoma; mientras que para algunos tumores pediátricos del sistema nervioso central, los tumores de la base del cráneo y el melanoma

uveal mostró su beneficio en alguno de los aspectos analizados. Muchos de los autores señalaron la necesidad de estudios más rigurosos y de calidad superior que permitan extraer conclusiones válidas.

Sería razonable optar por utilizar la protonterapia en los casos en que la evidencia es suficiente (tumores infantiles especialmente) y complementarla con el registro de resultados clínicos que permitieran completar la evidencia. También sería razonable aprovechar para promover la obtención de evidencia nueva, ya sea mediante ensayos controlados y aleatorizados o mediante fórmulas de cobertura con generación de evidencia.

Executive Summary

Aim

To review and update the scientific evidence published on the efficacy, effectiveness, safety and cost-effectiveness of the protontherapy for the treatment of cancer in different locations

Methods

A systematic review of the scientific literature was undertaken that included scientific publications with the following criteria: systematic reviews, meta-analysis and evidence-based documents. All publications should consider one of the following outcomes: tumor local control, global survival, metastasis-free survival, toxicity and secondary effects, and cost-effectiveness assessment. The following databases were searched: Medline, Scopus, The Cochrane Library Plus, ISI Web of Knowledge, TRIP Database, National Health Service Evidence, National Health Service Centre for Reviews and Dissemination, Health Technology Assessment Database, National Health Service Economic Evaluation Database and Database of Abstracts of Reviews of Effects. Searches were performed through the keywords of interest and the reference review of the most important articles. Systematic reviews on this issue were selected from 2013.

Results

A total of 19 documents were selected. The protontherapy showed unequal results depending on the cancer type and the criteria used for the evaluation. Protontherapy only had a global benefit in the treatment of medulloblastoma (in any age group) compared with other types of radiotherapy. Notwithstanding the abovementioned, the protontherapy showed benefits in some features analyzed in other pediatric cancers (efficacy, effectiveness, and safety), in skull base tumors (efficacy and effectiveness) and in the uveal melanoma (efficacy, effectiveness, and safety). Many authors pointed out the need of more high-quality and rigorous studies to extract valid conclusions.

Conclusions

Protontherapy did not show more efficacy, effectiveness, cost-effectiveness and safety than the photon or ion therapies in most cancer types. However, protontherapy showed better global results for medulloblastoma; whereas, for several pediatric tumors of the central nervous system, the skull base tumors, and the uveal melanoma, this therapy showed some benefit at least in one of the analyzed features.

In light of these conclusions, similar to those found in the 2014 Health technology assessment report, further studies providing higher quality scientific evidence should be undertaken in order to establish solid recommendations for clinical practice.

It would be reasonable to choose to use the protontherapy in cases where there is enough evidence (particularly in children's tumors) along with the recording of clinical results to allow the completeness of evidence. It would also be reasonable to promote the gathering of new evidence from randomized controlled trials or by means of coverage with evidence development schemes.

Justificación

La protonterapia permite una liberación más precisa y localizada de la radiación, lo que comporta una mejor distribución potencial de la dosis de radiación en el tejido tumoral y una mayor preservación del tejido sano circundante que la radioterapia convencional con fotones o electrones. Esta característica permitiría, en teoría, aplicar una mayor dosis de radiación sin aumentar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes y/o la aplicación de la misma dosis terapéutica con menor toxicidad o efectos adversos.

El informe de evaluación realizado en 2014 por AQuAS ponía de relieve que la poca calidad de los estudios no permitía establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad clínica de este tratamiento. Sin embargo, en los estudios seleccionados se observaban posibles beneficios clínicos en un cierto tipo de tumores, como en el caso del melanoma de úvea, cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo, o tumores de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos. En cuanto a los tumores pediátricos, la falta de estudios con seguimiento suficientemente largo no permitía evaluar la toxicidad de la protonterapia a largo plazo. Por último, la calidad de los estudios publicados hasta ese momento sobre la efectividad de la protonterapia que forma parte del tratamiento en otro tipo de tumores, como en el caso de los carcinomas hepatocelulares, los tumores de cabeza y cuello, o los tumores de próstata, dificulta la definición de su rol terapéutico. El auge en el uso de esta tecnología hace necesario actualizar la revisión con el fin de conocer si existen nuevas evidencias de calidad (p.ej. eficacia, efectividad, eficiencia y/o seguridad) que apoyen el uso de la misma para el tratamiento de ciertos tipos tumorales.

Este informe ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Su objetivo es el de revisar y actualizar la evidencia científica publicada sobre las indicaciones y la eficacia, efectividad, seguridad y relación coste-efectividad de la protonterapia en el tratamiento del cáncer de diversas localizaciones.

Introducción

La protonterapia es un tipo de radioterapia externa que usa un haz de protones para irradiar el tejido afectado por un tumor. Forma parte del grupo de «terapias de partículas cargadas», término utilizado para distinguir este tipo de radioterapias de la terapia convencional con fotones (rayos X y rayos gamma). Las partículas utilizadas en radioterapia pueden ser neutrales (neutrones) o cargadas (electrones, protones, piones, o helio, neón, silicio, argón e iones de carbono). El tratamiento con protones se propuso en el año 1946 y se inició en 1958 en el Lawrence Berkeley National Laboratory de California^{2,3}.

Principios físicos del uso de protonterapia

Los protones tienen un comportamiento dosimétrico completamente diferente al de los fotones usados en radioterapia convencional, ya que pueden regular la cantidad de radiación depositada en los tejidos. Esta razón justifica su uso en radioterapia². El funcionamiento es el siguiente: un haz de protones no modulado de gran energía penetra en los tejidos manteniendo inicialmente la velocidad, con una pérdida de energía mínima durante su recorrido. Cerca del final de su recorrido, cuando los protones disminuyen su velocidad, se produce el depósito de radiación en los tejidos^{1,3}. Este fenómeno se conoce como pico de Bragg. La explicación física radica en la disminución de energía que produce la interacción con los electrones orbitantes, la cual es de intensidad máxima al final del recorrido. De esta manera se produce la máxima liberación de energía en el tejido diana⁴. En el procedimiento de protonterapia, la región que recibe mayor liberación de energía se posiciona como diana, es decir, en la dirección del haz de protones. Se crea así una región que recibirá altas dosis de radiación para poder cubrir el volumen tumoral con gran precisión. Esta constituye la principal ventaja de la protonterapia, que traducida a términos clínicos implica que posibilita la focalización de las dosis más altas en el tumor, al tiempo que se mantienen bajas las dosis en las estructuras críticas adyacentes, o bien que mantiene la dosis prescrita en el tumor mientras se reducen las dosis totales en las estructuras críticas^{1,2,3}. En comparación, la terapia fotónica deposita su dosis pico próxima a la entrada en los tejidos y posteriormente hay un decrecimiento exponencial de la radiación depositada a mayor profundidad. Esta diferencia es de aproximadamente el 60 % de la dosis integral¹.

Además de la diferencia en la dosis aplicada en profundidad, existe una ligera diferencia cuando se considera la penumbra lateral, es decir, la dosis aplicada a partir de los bordes laterales del haz en tejidos colindantes³. A poca y media profundidad, la protonterapia presenta un área de penumbra

más nítida que la terapia con fotones; mientras que en grandes profundidades, el área de penumbra de los haces de protonterapia es algo más ancha que la de los fotones^{1,4}.

Justificación clínica del uso de protonterapia

La llegada de mayor dosis de radiación a los tejidos diana y su factibilidad justifican el uso de protonterapia en la práctica clínica, ya que *a priori* incrementaría el control local del tumor⁴. Esto es posible debido a la irradiación de un menor volumen de tejidos no patológicos comparada con otras modalidades de radioterapia, es decir, a menor volumen de tratamiento y a menor dosis integral, se incrementa la tolerabilidad de los pacientes¹.

La protonterapia es de especial interés para tumores localizados cerca de tejidos donde una sobredosis local pueda causar graves complicaciones (p.ej. tumores cercanos a la médula espinal)³. Los resultados del «Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias» del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad elaborado en 2014 sugieren un aumento de la seguridad y la eficacia mediante el uso de protonterapia (en lugar de la radioterapia convencional) para un cierto tipo de tumores, como en el caso del melanoma de úvea, cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo, o tumores de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos. Además, su uso se justifica en tumores pediátricos por el menor depósito de radiación en tejido sano⁵.

Aplicación clínica de la protonterapia

En diciembre de 2017 existían 66 centros de protonterapia en el mundo. Si bien todavía no está instalada en ningún centro de España, hay diversos centros en planificación: el Grupo Quirón anunció en enero de 2017 que pondría en funcionamiento el primer centro de protonterapia en Madrid en 2019, la Clínica Universidad de Navarra tiene planificado uno para 2020^a y el Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona ha anunciado la creación de un centro de oncología pediátrica con instalación de protonterapia^b. Hasta diciembre de 2016 (datos más actualizados), y según el registro de la Particle Therapy Co-Operative Group (organización sin ánimo de lucro), se habían tratado 149 345 pacientes en todo el mundo^a.

A pesar de que el número de pacientes tratados se incrementa anualmente de manera constante, asociado directamente al número de instalacio-

a Fuente: Particle Therapy Co-Operative Group
(<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>)

b Fuente: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/barcelona-acogera-centro-oncologia-pediatrica-mas-importante-europa>

nes existentes en el mundo, estos pacientes representan únicamente una pequeña fracción del total de los tratados con radioterapia. La principal razón es el coste de las instalaciones para llevar a cabo la protonterapia⁴. Se estimó que el coste de la construcción de las instalaciones con dos gabinetes de tratamiento, junto con el equipamiento necesario, era cuatro veces superior al coste de su equivalente para la terapia con rayos X^{6,7}. De hecho, en la mayoría de casos ha sido necesaria la construcción de nuevos equipamientos, ya que las grandes dimensiones para llevar a cabo la terapia con protones no permiten la adaptación de edificios ya existentes. Esta razón hace que, de nuevo, la construcción se sume a los costes directos del tratamiento⁸.

También es importante mencionar el coste del software necesario para llevar a cabo esta técnica, puesto que se apoya en un sistema de planificación del tratamiento que modeliza las propiedades físicas y dosimétricas de la protonterapia, así como en un sistema de imagen radiológica del paciente (p.ej. tomografía axial computarizada). El sistema de planificación del tratamiento debe ser capaz de estimar la radiación administrada al paciente a partir de la optimización de una serie de parámetros de tratamiento. El resultado debe ser la maximización de la radiación del tumor y la minimización de la radiación del tejido sano. Aunque el gasto en este software es considerablemente menor al de la máquina de protonterapia, se trata de un elemento fundamental del sistema⁸.

Aplicación de la terapia con protones

Actualmente existen dos técnicas de aplicación de la protonterapia, las cuales se clasifican en función de la técnica de dispersión: pasiva y activa. Aunque existe también el método de escaneo uniforme, sus propiedades dosimétricas son similares a la dispersión pasiva y, por lo tanto, se considera en la misma categoría que la primera⁸.

La dispersión pasiva es la técnica tradicional usada en protonterapia. Su aplicación consiste en la modulación inicial de un haz de protones monoenergético estrecho y acelerado para encontrar la dosis idónea que consiga que el pico de Bragg suceda en el tejido diana. Cada uno de los haces de protones modulados, choca con una o dos capas del acelerador para expandirse en haces más amplios sin gran degradación de energía. A continuación se hace pasar este nuevo haz por un colimador para homogeneizar las trayectorias de los haces y evitar la pérdida lateral de energía. Frecuentemente se coloca un compensador en la trayectoria del haz, previo a la entrada en los tejidos del paciente, para que la máxima dosis terapéutica llegue hasta la parte distal del tumor. De esta manera, el modulador de energía, acelerador, colimador y compensador trabajan juntos para asegurar que la dosis

de radiación en trayectoria distal y lateral a los tejidos diana sea altamente adecuada, asumiendo que la parte proximal del tumor puede recibir un exceso de dosis de radiación^{3,8}.

Con la técnica de dispersión activa, la dosis de radiación administrada al paciente se dirige y controla por campos magnéticos en lugar de utilizar dispositivos de tipo acelerador o colimador, como veíamos en la dispersión pasiva. Con esta segunda técnica, el haz de protones acelerado adquiere inicialmente la energía deseada a través de sincrotrones o por modulación. A continuación, este haz estrecho pasa a través de dos grupos de imanes ortogonales. A partir del ajuste de las fuerzas magnéticas, se puede dar la dirección adecuada al haz de protones. Además, esta técnica permite modular la intensidad de la terapia^{8,9}.

Tanto la dispersión pasiva como la activa permiten modular la intensidad de modo que la parte distal del tumor reciba la dosis necesaria^{3,8}. La ventaja de la técnica de dispersión activa es la consecución de una dosis adecuada también en la parte proximal. En cuanto a la dosis aplicada en los bordes laterales del haz, la dispersión pasiva logra una dispersión uniforme de la energía, pero sin modulación. Sin embargo, la dispersión activa permite modular cada uno de los haces de protones permitiendo también una modulación lateral^{8,9}.

Estas ventajas dosimétricas hacen que la dispersión activa se esté convirtiendo en la técnica más popular de administración de protonterapia. De hecho, la mayoría de centros de nueva creación únicamente desarrollan esta técnica⁸.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica disponible en relación con la eficacia, efectividad, seguridad y relación coste-efectividad de la protonterapia desde el mes de enero 2012 hasta diciembre de 2016, a modo de actualización del informe previo, realizado en el año 2014.

Criterios de selección de estudios

En la presente revisión se han incluido estudios que cumplieron los siguientes criterios:

- Diseño: revisiones sistemáticas y metanálisis que incluían ensayos clínicos y estudios observacionales
- Intervención: protonterapia
- Comparación: otras terapias para el tratamiento del cáncer con radioterapia (p.ej. terapia fotónica, terapia con iones...)
- Desenlaces de interés: se revisaron los resultados de cada uno de los estudios sobre el efecto del uso de la protonterapia sobre el control local del tumor, la supervivencia global, la supervivencia libre de metástasis, la toxicidad y efectos secundarios y la evaluación de la relación coste-efectividad
- Tipo de publicación: evidencias secundarias (revisiones sistemáticas, metanálisis y documentos de síntesis de evidencia)
- Idioma: español, inglés y francés
- Fecha de publicación: desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016, a modo de actualización del informe previo, realizado en el año 2014

Se excluyeron de la búsqueda las revisiones narrativas.

Las referencias derivadas de la búsqueda de la literatura se confrontaron con los criterios de inclusión para decidir sobre su elegibilidad. Se evaluó el texto completo de todas las publicaciones potenciales a incluir para comprobar que:

- Cumplían definitivamente con los criterios de inclusión
- Eran revisiones sistemáticas de la literatura que no habían quedado obsoletas o solapadas por revisiones más actuales o con un mayor rigor metodológico

Finalmente, se seleccionaron los resultados de las revisiones sistemáticas, metanálisis y documentos de síntesis de evidencia que recogían mejor estos aspectos, priorizando los documentos que tenían un enfoque más amplio y completo, y que recogieran la información más actualizada.

Estrategia de la búsqueda

Búsqueda electrónica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed/MEDLINE, SCOPUS, OVID, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database y Web of Science desde el mes de enero de 2012 hasta diciembre de 2016. A la estrategia de búsqueda diseñada para identificar estudios que respondieran a los objetivos del informe, se le aplicaron filtros metodológicos para recuperar potenciales revisiones sistemáticas y metanálisis. Los algoritmos de búsqueda diseñados, así como los resultados que ofrecieron, se pueden consultar en el anexo 1.

Búsqueda adicional

También se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para identificar aquellos trabajos que no hubiesen quedado incluidos en la estrategia de búsqueda anterior.

Extracción de los datos, variables recogidas y presentación de los resultados

Se valoró la calidad de los estudios a partir de las guías PRISMA y, de acuerdo con los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), se establecieron los niveles de evidencia. Cada estudio se evaluó con una plantilla de lectura crítica que valoró la validez interna y externa mediante preguntas relacionadas con el diseño metodológico.

Un investigador evaluó cada uno de los estudios incluidos en la revisión y un segundo comprobó la adecuación del proceso. Se elaboró una tabla descriptiva, que describía las características de cada estudio en cuanto a: objetivo, tipo de diseño, nombre del estudio, intervención, comparador, principales resultados y conclusiones.

Síntesis de la evidencia

Las referencias identificadas con la búsqueda se clasificaron y analizaron según el nivel de calidad de la evidencia científica siguiendo la escala de Oxford¹⁰. Se elaboró un resumen crítico de la literatura científica en el que se describieron las principales características de los estudios evaluados. Se analizaron los resultados de acuerdo con las variables de resultado seleccionadas: control local del tumor, supervivencia global, supervivencia libre de metástasis, toxicidad y efectos secundarios y evaluación de la relación coste-efectividad.

Resultados

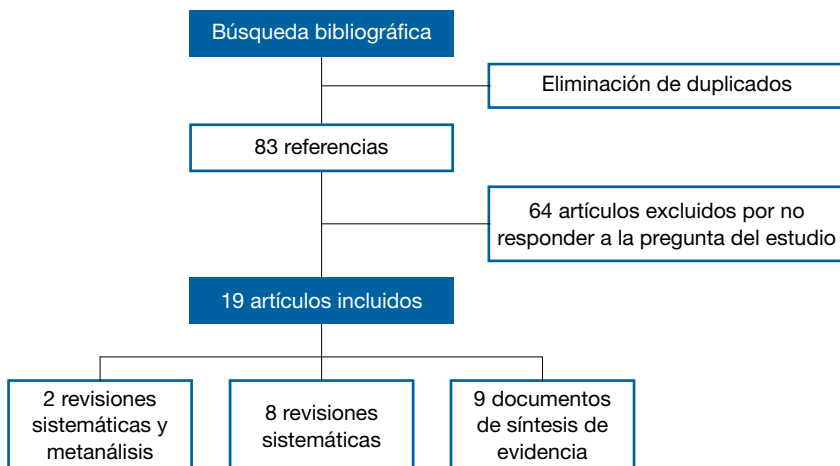
Descripción de la evidencia disponible

Evidencia previa

Las conclusiones del «Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias» sobre la protonterapia en el tratamiento del cáncer (realizado en el año 2014) señalaban la poca calidad de los estudios incluidos y la dificultad a la hora de establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad clínica de este tratamiento. Los autores también llamaban la atención sobre los posibles beneficios clínicos en un cierto tipo de tumores, como en el caso del melanoma de úvea, cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo o tumores de pulmón de células no pequeñas con estadios tempranos. En lo que se refería a los tumores pediátricos, los autores destacaban la ausencia de estudios con seguimiento suficientemente largo para poder evaluar la toxicidad de la protonterapia a largo plazo. Por último, la poca calidad de los estudios publicados sobre la efectividad de esta terapia como parte del tratamiento en otro tipo de tumores: carcinomas hepatocelulares, tumores de cabeza y cuello o tumores de próstata, dificultaba la definición de su rol terapéutico⁵.

Resultados de la búsqueda

Tras la eliminación de duplicados, de las ochenta y tres referencias inicialmente identificadas se seleccionaron un total de diecinueve documentos: dos revisiones sistemáticas y metanálisis^{11,12}, ocho revisiones sistemáticas¹³⁻²⁰, y nueve documentos de síntesis de evidencia²¹⁻²⁹ que cumplieran los criterios de inclusión y respondían a la pregunta de estudio.



En las tablas 1-10 se describen las principales características y resultados de los estudios identificados, según la localización anatómica o el tipo de tumor. La primera de ellas contiene el único estudio que obtenía conclusiones generales sobre la técnica. El resto se ordenan de mayor a menor, según el número de publicaciones referentes a cada localización del cáncer (pediátricos [sistema nervioso central], ojo, pulmón, cabeza y cuello, próstata, digestivo, ginecológico, vejiga y mama).

Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Se establecieron los niveles de evidencia de los diez estudios identificados (que no fueron documentos de síntesis de evidencia) de acuerdo con los criterios de la SIGN. Así, de los artículos incluidos con mayor nivel de calidad de evidencia científica (revisión sistemática con metanálisis), únicamente uno de ellos incluyó estudios observacionales (43)¹¹, el segundo contaba con un único ensayo clínico aleatorizado y el resto eran estudios observacionales (24) (nivel de evidencia 1-)¹². En cuanto a las ocho revisiones sistemáticas incluidas en nuestro análisis de la evidencia científica, en su mayor parte incluyeron estudios observacionales (nivel de evidencia 2++)¹³⁻²⁰.

Un estudio analizó los diagnósticos de cáncer en los cuales la protonterapia ha mostrado ser efectiva. Los autores señalaron que únicamente incluyeron aquellos estudios con un rigor científico adecuado (Tabla 1)²⁵. Un total de seis estudios (tres revisiones sistemáticas¹⁵⁻¹⁷ y tres documentos de síntesis de evidencia^{24,28,29}) analizaron el papel de la protonterapia en diferentes tumores pediátricos del sistema nervioso central (Tabla 2). Cabe destacar que el artículo de Amichetti et al., también incluido en este recuento, incluyó población adulta²⁸. Cinco estudios (una revisión sistemática y metanálisis¹², y cuatro documentos de síntesis de evidencia^{21,22,24,29}) analizaron la eficacia, efectividad, seguridad y relación coste-efectividad de la protonterapia en diferentes tipos de cáncer oftalmológico (Tabla 3). Cuatro estudios (una revisión sistemática²⁰ y tres documentos de síntesis de evidencia^{23,26,29}) analizaron el efecto de la protonterapia en el cáncer de pulmón (Tabla 4). Mientras que una revisión sistemática y metanálisis, y dos documentos de síntesis de evidencia analizaron los efectos de esta terapia en los tumores de cabeza y cuello (Tabla 5)^{11,27,29}. Dos estudios tenían por objetivo conocer la efectividad y la relación coste-efectividad de diferentes tipos de radioterapia para el tratamiento de cáncer de próstata (Tabla 6)^{13,29}. Otros dos estudios analizaron la evidencia disponible sobre el efecto de la protonterapia en diferentes cánceres digestivos (Tabla 7)^{14,29}. También fueron dos los estudios que analizaron el papel de la protonterapia en cánceres ginecológicos (Tabla 8)^{19,29}. Mientras tanto, un estudio analizó el comportamiento de la protonterapia en el cáncer

de vejiga (Tabla 9)²⁹. Por último, un estudio analizó la seguridad de diferentes técnicas de radioterapia, en términos de radiación recibida por tejidos colindantes, en el tratamiento del cáncer de mama (Tabla 10)¹⁸.

Resultados clínicos

Resultados generales de la protonterapia

Eficacia y efectividad

El documento de síntesis de evidencia de Flynn, el cual realizaba una revisión general de la efectividad de la protonterapia, concluyó que no existían indicaciones para las que la protonterapia hubiera mostrado ser inequívocamente efectiva o más efectiva que sus alternativas (Tabla 1)²⁵. Además, otros estudios desarrollados en ciertos tipos tumorales concretos mostraron que esta terapia fue eficaz en el tratamiento del meduloblastoma, glioma de bajo grado, ependimoma^{16,17}, los tumores de la base del cráneo (cordomas y cordosarcomas)^{28,29} y el melanoma uveal^{21,24,29} (tablas 2 y 3).

Seguridad

Los autores coinciden en señalar que las dosis reducidas sobre los órganos a riesgo y la toxicidad son menores con la protonterapia, haciendo de la misma una alternativa ideal para el tratamiento de tumores pediátricos¹⁵. Las complicaciones también fueron menores en el tratamiento de los tumores de la base del cráneo²⁸, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios iniciales²⁰ y en los tumores de la cabeza y el cuello²⁷.

Eficiencia

El tratamiento del meduloblastoma mediante protonterapia fue el único que se mostró coste-efectivo en términos de ahorro de gasto social en el transcurso de la vida del paciente^{15,17}.

Protonterapia en el tratamiento de cánceres pediátricos

Los tumores pediátricos considerados en los documentos seleccionados se localizaban en el sistema nervioso central (Tabla 2). Las revisiones sistemáticas se centraban en su mayor parte en el estudio de la toxicidad y la relación coste-efectividad de esta terapia. Así, Husak et al. (2016) analizaron el papel de la protonterapia en los tumores que requerían radiación craneoespinal y evaluaban su relación coste-efectividad. Los autores concluían que la dosis sobre los órganos a riesgo y la toxicidad eran menores con la protonterapia debido a la menor irradiación ventral producida por esta técnica. El riesgo de radiocarcinogénesis era también menor, lo cual hace que esta terapia sea ideal para el tratamiento de tumores pediátricos. Además, concretamente

desde el punto de vista de la relación coste-efectividad en el tratamiento del meduloblastoma, el coste por año de vida ganado ajustado a la calidad por paciente fue mayor con la protonterapia (23 647€), la cual también se asoció con más años de vida ajustados a la calidad por paciente (0.683)¹⁵. Estos resultados coincidían con los de Russell et al., los cuales mostraban que la protonterapia era coste-efectiva para el tratamiento del meduloblastoma en población pediátrica¹⁷.

Por su parte, Laprie et al. (2015) revisaron la toxicidad del tratamiento de los tumores pediátricos del sistema nervioso central y detallaron, para cada tipo de tumor, la contribución de la radioterapia como tratamiento componente (como parte de tratamientos más complejos) y las posibilidades de mejora a partir de la inclusión de terapia de partículas cargadas. En el glioma del nervio óptico, la protonterapia fue más segura que la radioterapia con fotones. Además, su uso precoz permitió una mayor protección visual. Para el glioma de bajo grado, la protonterapia fue segura y eficaz, especialmente en casos de tumores de gran tamaño (>4 cm) o volúmenes complejos, así como en casos de proximidad a estructuras sensitivas. En el caso de los tumores primitivos neuroectodermales (p.ej. meduloblastoma), la protonterapia mostró buenos resultados clínicos y baja toxicidad, aunque no se encontraron diferencias entre la terapia con protones y fotones. Para el ependimoma, el control local y la supervivencia local fueron excelentes, y la tasa de complicaciones fue particularmente baja. Por último, la protonterapia en el craneofaringioma tuvo un impacto significativo en el cociente de inteligencia medido longitudinalmente en los pacientes sometidos a dicha terapia. Por todas estas razones, los autores recomendaban su reembolso en los centros franceses especializados en el tratamiento de tumores pediátricos¹⁶.

Los tres documentos de síntesis de evidencia que analizaron el efecto de la protonterapia en los tumores de la base del cráneo: cordomas y condrosarcomas, concretamente; concluyeron que se trataba de una terapia de eficacia probada^{24,28,29}. Cabe destacar que el documento elaborado por Amichetti (2010), también incluido en este recuento, analizó el efecto de la terapia en población pediátrica y adulta²⁸.

Protonterapia en el tratamiento de los tumores del ojo

La revisión sistemática y metanálisis de Wang (2013) trataba de evaluar la eficacia de la terapia con partículas cargadas en el tratamiento del melanoma uveal. Los autores no hallaron diferencias significativas entre la protonterapia y otras técnicas en lo referente a supervivencia y riesgo de metástasis en el tratamiento de este tipo tumoral¹²; sin embargo, los documentos de síntesis de evidencia elaborados por CEDIT, ASERNIP y Lodge (2002, 2010, 2008) concluían que la protonterapia conseguía altas tasas de control local del tu-

mor^{21,24,29}. No obstante, el documento de ASERNIP también llamaba la atención sobre la necesidad de más estudios para determinar las dosis óptimas, en función del tipo de melanoma uveal, y para refinar la técnica de reducción de la tasa de complicaciones²². Por último, el documento de síntesis de Bekkering (2010), el cual analizó el efecto de la protonterapia sobre el melanoma uveal y coroideo, el hemangioma coroideo y la degeneración macular asociada a la edad, concluyó que existe escasa evidencia sobre la seguridad y eficacia de la protonterapia para las diferentes enfermedades del ojo (Tabla 3)²².

Protonterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón

La protonterapia se ha estudiado principalmente en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Así, Wink et al. (2014) tenían por objetivo conocer la efectividad clínica de la terapia con partículas cargadas sobre este tipo de tumores. Los autores concluían que la protonterapia ofrece la posibilidad de escalar las dosis sobre el tumor primario, dependiendo de si se encontraba en estadio inicial o avanzado. Además, en comparación con la terapia con fotones, mostraba la ventaja de reducción de la dosis sobre órganos anejos en los diferentes estadios de cáncer de pulmón de células no pequeñas²⁰.

Por su parte, los documentos de síntesis de evidencia elaborados por BlueCross BlueShield Association (2011) y Lodge (2008) tenían por objetivos analizar los efectos comparativos de la protonterapia y la braquiterapia, el primero de ellos, y la protonterapia y la terapia fotónica el segundo, sobre la supervivencia, el control local y la seguridad de este tipo de tumores en estadio I-IV o con enfermedad recurrente. Ambos estudios señalaban que la evidencia actual era insuficiente para establecer conclusiones sobre el efecto de la protonterapia en cualquier estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas^{24,30}. Mientras, Grutters et al. (2011) compararon la efectividad de la radioterapia con fotones, protones e iones de carbono en el tratamiento de este mismo tipo de cáncer de pulmón. Los autores observaron que las tasas de supervivencia con terapia con partículas cargadas fue mayor que con la radioterapia convencional y similar para la radioterapia esterotáctica en cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio I no operable. Así, concluían que la terapia con partículas cargadas podría ser más beneficiosa en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III, especialmente para conseguir una reducción en el número de acontecimientos adversos (Tabla 4)²⁶.

Protonterapia en el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello

La revisión sistemática y metanálisis de Patel et al. (2014) comparó los resultados del tratamiento con partículas cargadas y terapia fotónica para el manejo de los tumores de la cavidad nasal y de los senos paranasales. Los

autores concluyeron que la protonterapia era efectiva en términos de mayor supervivencia y control local de la enfermedad. La comparación entre este tratamiento y la radioterapia de intensidad modulada mostró resultados similares en el resto de parámetros analizados¹¹.

El documento de síntesis de evidencia de Ramaekers et al. (2011) comparó la efectividad de la terapia con iones de carbono y la radioterapia con protones y fotones para el tratamiento de diversos tipos de cánceres de cabeza y cuello. Entre los tipos tumorales analizados se incluyó el cáncer nasofaríngeo, el orofaríngeo, el de los senos nasales y paranasales, el melanoma maligno de la mucosa y el cáncer cístico adenoide. Los autores concluyeron que la terapia con iones de carbono se asoció con un mayor incremento de la supervivencia de melanomas malignos de la mucosa en comparación con la terapia fotónica. El control local del tumor y la supervivencia fueron similares en la terapia con protones y fotones excepto para los cánceres de los senos nasales y paranasales, en los cuales la terapia con protones mostró superioridad, al igual que en el trabajo de Patel et al. previamente descrito^{11,27}. Por último, las terapias con iones de carbono y protones se asociaban a menores tasas de toxicidad que la terapia fotónica²⁷. Mientras, el documento de síntesis de evidencia Lodge (2008) señaló que no se podían extraer conclusiones definitivas a partir de la evidencia existente para los tumores localizados a este nivel (Tabla 5)²⁹.

Protonterapia en el tratamiento del cáncer de próstata

Dos estudios analizaron el efecto de la protonterapia en este tipo de tumor. El primero de ellos era una revisión sistemática que trataba de identificar artículos de análisis de la relación coste-efectividad de la radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata. Los autores concluyeron que la protonterapia no era un tratamiento coste-efectivo comparado con la prostatectomía radical¹³. En la misma línea, el documento de síntesis de evidencia de Lodge (2008) concluyó que los resultados de la protonterapia eran comparables a los de la terapia fotónica (Tabla 6)²⁹.

Protonterapia en el tratamiento de cánceres digestivos

La revisión sistemática de Dionisi et al. (2014) tuvo por objetivo analizar el papel de la protonterapia en el carcinoma hepatocelular. Los autores concluían que los resultados clínicos de la protonterapia para el tratamiento de este tipo tumoral en diferentes estadios eran positivos, aunque los estudios incluidos eran de poca calidad¹⁴. Las conclusiones del documento de síntesis de evidencia de Lodge (2008) señalaban que no se podían extraer conclusiones definitivas a partir de la evidencia existente (Tabla 7)²⁹.

Protonterapia en el tratamiento de cáncer ginecológico

La revisión sistemática de Verma et al. (2016) tenía por objetivo examinar las indicaciones y resultados de la protonterapia en cáncer de tipo ginecológico. Los autores concluían que la protonterapia ofrece resultados clínicos similares con un número potencialmente menor de toxicidades, debido a la menor irradiación a la cual están expuestos los órganos a riesgo y la médula ósea, aunque estos datos se deben corroborar con estudios prospectivos¹⁹. Sin embargo, el documento de síntesis de evidencia de Lodge (2008) señalaba que no se pueden extraer conclusiones definitivas a partir de la evidencia existente para los tumores de este tipo (Tabla 8)²⁹.

Protonterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga

El documento de síntesis de evidencia de Lodge (2008) señalaba que no se pueden extraer conclusiones definitivas a partir de la evidencia existente para los tumores de este tipo (Tabla 9)²⁹.

Protonterapia en el tratamiento del cáncer de mama

La revisión sistemática de Taylor et al. (2015) tenía por objetivo documentar las dosis recibidas por el tejido cardíaco debido a la radioterapia de cáncer de mama a nivel mundial y durante la pasada década. Los autores concluyeron que la protonterapia mostró una baja radiación colateral del tejido cardíaco (Tabla 10)¹⁸.

Estudios en marcha

No se han encontrado estudios en marcha sobre la temática del presente Informe de tecnologías sanitarias.

Discusión y conclusiones

Discusión

La protonterapia mostró resultados desiguales según el tipo tumoral y el criterio de valoración utilizado: eficacia, efectividad, seguridad y relación coste-efectividad. Así, únicamente en el tratamiento del meduloblastoma, la protonterapia ha mostrado un beneficio global frente a otros tipos de radioterapia^{16,17}. Los resultados de la protonterapia para el resto de tipos tumorales analizados en diferentes localizaciones: otros tumores pediátricos del sistema nervioso central, tumores de la base del cráneo, tumores del ojo, cáncer de pulmón, tumores de la cabeza y el cuello, cáncer de próstata, tumores digestivos, tumores ginecológicos y cáncer de vejiga y de mama, no mostraron una eficacia, efectividad, seguridad y relación coste-efectividad inequívocas frente a sus alternativas terapéuticas. Aun así, la protonterapia mostró beneficios en algunos de los aspectos analizados según el tipo tumoral, aunque muchos de los autores señalan la necesidad de estudios más rigurosos y de calidad superior que permitan extraer conclusiones válidas.

Eficacia y efectividad de la protonterapia

La protonterapia se mostró eficaz y efectiva en el tratamiento de algunos tumores pediátricos del sistema nervioso central: glioma de bajo grado, ependimoma y meduloblastoma¹⁶. Este último es, además, el único tipo tumoral que en la presente revisión sistemática mostró efectos beneficiosos en todos los aspectos analizados^{16,17}.

También fue más eficaz y efectiva que sus alternativas terapéuticas en los tumores de la base del cráneo: cordomas y cordosarcomas, tanto en niños como en adultos^{28,29}, y en el melanoma uveal. En referencia a este último, varios autores señalaban la necesidad de más estudios de calidad superior para determinar las dosis óptimas en función del tipo de melanoma uveal y refinar la técnica para reducir la tasa de complicaciones^{21,24,29}. Los tumores de los senos nasales y paranasales también obtuvieron un beneficio clínico gracias al tratamiento con protonterapia^{11,27}. De manera menos clara, Dionisi et al. señalaban los resultados positivos de la protonterapia en el tratamiento del cáncer hepatocelular, junto con la necesidad de realización de nuevos estudios más rigurosos¹⁴.

Seguridad de la protonterapia

Las características de la protonterapia hacen que destaque como tratamiento seguro frente a otras alternativas terapéuticas^{1,3}. Este aspecto es de vital

importancia en los tumores pediátricos, razón por la cual son varias las publicaciones que han profundizado en el estudio de la toxicidad derivada del uso de protonterapia en el tratamiento de este tipo de tumores^{15,16,28}. Los autores señalaban que las dosis reducidas sobre los órganos a riesgo generaban una menor toxicidad con la protonterapia debido a que la dosis ventral irradiada por esta técnica es menor. También el riesgo de radiocarcinogénesis era menor, lo cual hace esta terapia ideal para el tratamiento de tumores pediátricos¹⁵. Así mismo, las complicaciones fueron menores en el tratamiento con protonterapia de los tumores de la base del cráneo²⁸ y del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios iniciales, fundamentalmente debido a la reducción de las dosis sobre órganos anejos²⁰. Igualmente, la protonterapia mostró menores tasas de toxicidad que la terapia con fotones en el tratamiento de los tumores de la cabeza y el cuello²⁷.

Por último, en tumores ginecológicos y en el cáncer de mama, la protonterapia irradiaba en menor medida a los órganos a riesgo y la médula ósea. Sin embargo, los autores señalaban la necesidad de estudios prospectivos que permitieran corroborar estos datos^{18,19}.

Coste-efectividad de la protonterapia

Los estudios de coste-efectividad incluidos en la presente revisión sistemática destacan los resultados positivos de la protonterapia en el tratamiento del meduloblastoma en términos de ahorro de gasto social en el curso de la vida del paciente^{15,17}. Sin embargo, no se encontraron beneficios al respecto en el tratamiento del melanoma uveal, comparado con los costes de la terapia fotónica²¹, ni en el cáncer de próstata medido como coste-efectividad incremental (ICER) y años de vida ajustados por calidad de vida (QALYs)¹³.

Características y limitaciones

El presente Informe de tecnologías sanitarias recoge información de publicaciones científicas con un potencial grado alto de calidad de la evidencia científica: metanálisis, revisiones sistemáticas y documentos de síntesis de evidencia. Sin embargo, los autores de tales artículos señalan que la poca calidad de las publicaciones existentes hasta la fecha no permite establecer conclusiones sólidas al respecto. Es preciso que en el futuro se desarrolle un mayor número de ensayos clínicos de calidad superior en las localizaciones tumorales donde existen datos que sugieren un posible beneficio con el uso de esta técnica, en los que se compare la protonterapia con otros tratamientos convencionales. Para conseguir un nivel alto de evidencia científica, estos estudios deberían incluir: registro de datos clínicos del paciente, la enfermedad y los tratamientos administrados, para poder aportar información sobre los beneficios y efectos adversos en indicaciones concretas.

Son varias las razones que dificultan la realización de estudios en el ámbito de la protonterapia. Por una parte, la población pediátrica es la que ha mostrado mayores beneficios gracias al uso de la protonterapia para el tratamiento de tumores del sistema nervioso central. Sin embargo, las características de tal población, junto con la baja incidencia de este tipo tumoral, dificultan en gran medida la realización de este tipo de estudios. Por otra parte, el número limitado de instalaciones de protonterapia, debido a las dificultades técnicas y logísticas que conllevan, también dificulta, en cierta medida, la realización de estudios.

Conclusiones

A partir de la evidencia existente, no se puede concluir que la protonterapia sea un tratamiento más eficaz, efectivo, coste-efectivo y seguro que la terapia fotónica o terapia de iones para la mayoría de tipos tumorales. Sin embargo, esta terapia sí ha mostrado mejores resultados globales (eficacia, efectividad y seguridad) para el meduloblastoma; mientras que para algunos tumores pediátricos del sistema nervioso central (glioma de bajo grado, ependimoma...), los tumores de la base del cráneo (cordomas y cordosarcomas) y el melanoma uveal mostraron mayor eficacia y efectividad. Además, la protonterapia fue un tratamiento más seguro en los tumores pediátricos, los tumores de la base del cráneo y en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios iniciales.

Los protones no dejan de ser una modalidad de tratamiento basado en el uso terapéutico de radiaciones ionizantes en forma de radiación externa, el cual ha sido ampliamente evaluado.

En radioterapia se dispone de diseños de estudio (los estudios de distribución de dosis) que pueden aproximarse al beneficio potencial de esta nueva modalidad, con algo más de fiabilidad que en otras tecnologías. No son sustitutos de la medida y cuantificación definitiva del beneficio clínico, pero pueden ser útiles cuando un ensayo clínico controlado y aleatorizado no es factible por el reducido número de casos, además de servir para seleccionar indicaciones que vale la pena investigar, ya que el beneficio potencial es más elevado.

Existe gran dificultad para llevar a cabo ensayos controlados y aleatorizados en determinadas situaciones clínicas, como son los niños con determinados tumores, debido al número reducido de casos. Además, determinar el beneficio de los protones en relación a la reducción de efectos adversos no solo a corto plazo sino también a largo plazo (neoplasias radioinducidas), justamente la ventaja potencial de los protonterapia, requiere seguimientos largos.

En resumen, sería razonable optar por utilizar la protonterapia en los casos en que la evidencia es suficiente (tumores infantiles especialmente), teniendo en cuenta la necesidad de llevar un registro de los resultados clínicos que permitiera completar la evidencia. También se debería aprovechar para promover la obtención de evidencia nueva, ya sea mediante ensayos controlados y aleatorizados o mediante fórmulas de cobertura con generación de evidencia.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda electrónica

Estrategia de búsqueda en MEDLINE (63 revisiones sistemáticas)

- #1 “Proton Therapy”[Mesh] OR “Protons/therapeutic use”[Mesh]
OR (proton*[title] AND therap*[title]) OR (proton*[title] AND
treat*[title]) OR protontherap*[tiab] OR (radiotherap*[title] AND
proton*[title]) OR hadrontherap*[ti] OR (hadron*[ti] AND therap*[ti])
OR (hadron*[ti] AND treat*[ti])
- #2 (“neoplasms”[Mesh] OR cancer OR neoplasm* OR tumor* OR
tumour* OR oncol* OR metasta* OR carcinoma* OR leukemia
OR OR leukaemia OR lymphoma OR sarcoma* OR osteosarcoma*
OR nephroblastom* OR neuroblastoma* OR retinoblastom* OR
meningiom* OR glioma OR antineoplast* OR chemotherap*)
- #3 systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR controlled
clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti]
OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR
(randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND
trial[Title/Abstract]) OR randomized controlled trials as topic[mh]
OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single
blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh]
OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR
outcome*[ti] OR prospective[ti] OR result*[ti] OR report*[ti] OR
follow up studies[mh] OR comparative study[pt] OR multicenter
study[pt] OR prospective studies[mh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

SCOPUS (60 revisiones sistemáticas)

- #1 Title OR Keywords (Proton* W/2 Therap*) OR (proton* W/2 treat*)
OR protontherap* OR (radiotherap* AND proton*) OR hadrontherap*
OR (hadron* AND therap*) OR (hadron* AND treat*)
- #2 ALL FIELDS cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR
oncol* OR metasta* OR carcinoma* OR leukemia OR leukaemia OR
lymphoma OR sarcoma* OR osteosarcoma* OR nephroblastom* OR
neuroblastoma* OR retinoblastom* OR meningiom* OR glioma OR
antineoplast* OR chemotherap*

#3 Title OR Keywords (metaanal* OR meta-anal* OR “systematic review” OR “systematic overview” OR (systematic W/1 literature W/1 review))

#4 Title (random* W/2 control* W/2 trial*) OR (controlled W/2 clini* W/2 trial*) OR (clinical W/1 trial*) OR random* OR placebo* OR blind OR blinding OR trial* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR result* OR (follow W/1 up W/1 stud*) OR (comparative W/1 stud*) OR (multicent* W/1 stud*) OR (prospective W/1 stud*) OR keywords ((random* W/2 control* W/2 trial*) OR (controlled W/2 clini* W/2 trial*) OR (clinical W/1 trial*) OR random* OR placebo* OR blind OR blinding OR trial* OR outcome*)

#5 #1 AND #2 AND #3

#6 #1 AND #2 AND #4

OVID Evidence-Based Medicine Reviews

Incluye ACP Journal Club 1991 to October 2016 - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 02, 2016, Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2015, Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2015

#1 ((Proton* and Therap*) or (proton* and treat*) or protontherap* or (radiotherap* and proton*) or hadrontherap* or (hadron* and therap*)).ti.

#2 (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or oncol* or metasta* or carcinoma* or leukemia or leukaemia or lymphoma or sarcoma* or osteosarcoma* or nephroblastom* or neuroblastoma* or retinoblastom* or meningiom* or glioma or antineoplast* or chemotherap*).af.

#3 #1 AND #2

Web of Science (15 revisiones sistemáticas)

#1 Título: (Proton* and Therap*) or (proton* and treat*) or protontherap* or (radiotherap* and proton*) or hadrontherap* or (hadron* and therap*)

#2 Tema: (cancer or neoplasm* or tumor* or tumour* or oncol* or metasta* or carcinoma* or leukemia or leukaemia or lymphoma or sarcoma* or osteosarcoma* or nephroblastom* or neuroblastoma* or retinoblastom* or meningiom* or glioma or antineoplast* or chemotherap*)

- #3 Título: (metaanal* OR meta-anal* OR (systematic AND (review OR overview)))
- #4 Título: ((random* AND control* AND trial*) OR (controlled AND clini* AND trial*) OR (clinical AND trial*) OR random* OR placebo* OR blind OR blinding OR trial* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR result* OR (follow AND up AND stud*) OR (comparative AND stud*) OR (multicent* AND stud*) OR (prospective AND stud*))
- #5 #1 AND #2 AND #3
- #6 #1 AND #2 AND #4

Anexo 2. Tablas de evidencia

Tabla 1. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento del cáncer

Tipo de diseño	Objetivo	Intervención	Resultados	Conclusión
Síntesis de evidencia Flynn 2009	Identificar los diagnósticos de cáncer en los que se ha demostrado efectividad mediante una investigación rigurosa.			No existen diagnósticos para los que la protonterapia haya mostrado ser inequívocamente efectiva o más efectiva que sus alternativas.

Tabla 2. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento de cánceres pediátricos

Tipo de diseño	Objetivo	Intervención	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática Russell 2013	Identificar y describir los estudios de evaluación económica en cáncer pediátrico.	Protonterapia vs. radioterapia convencional en el tratamiento del meduloblastoma.	Ahorro de gasto social en el curso de la vida de 38 150 USD por paciente tratado con protonterapia, basado en la asunción de que las toxicidades ocurren con menor frecuencia y la supervivencia libre de enfermedad es similar a la de la radioterapia convencional.	La protonterapia era coste-efectiva para el tratamiento del meduloblastoma en población pediátrica.
Revisión sistemática Laprie 2015	Revisar la toxicidad del tratamiento de los tumores pediátricos del sistema nervioso central y detallar, para cada tipo de tumor, la contribución de la radioterapia como tratamiento componente, así como las posibilidades de mejora a partir de la inclusión de terapia de partículas cargadas.	Glioma del nervio óptico	La protonterapia fue más segura que la radioterapia con fotones. Su uso precoz permite una mayor protección visual.	La protonterapia ha alcanzado un nivel de desarrollo internacional y es preciso su reembolso en los centros franceses especializados en el tratamiento de tumores pediátricos.
		Glioma de bajo grado	La protonterapia fue segura y eficaz, especialmente en casos de tumores de gran tamaño (>4 cm) o volúmenes complejos y en casos de proximidad a estructuras sensitivas.	
		Tumores primitivos neuroectodermales (meduloblastoma)	La protonterapia mostró buenos resultados y baja toxicidad. No se encontraron diferencias entre las terapias con protones y fotones.	
		Ependimoma	El control local y la supervivencia local fueron excelentes, y la tasa de complicaciones fue particularmente baja.	
		Craneofaringioma	La protonterapia tuvo un impacto significativo en el cociente de inteligencia longitudinal.	

Tipo de diseño	Objetivo	Intervención	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática Husak 2015	Establecer el papel potencial de la protonterapia en el tratamiento de los pacientes que requieren radiación craneoespinal y evaluar su relación coste-efectividad.	Radiación de órganos a riesgo	Algunos estudios señalaron que la protonterapia redujo la radiación de todos los órganos a riesgo (corazón, riñones, hígado, pulmones y tiroides). No existe acuerdo entre estudios acerca de la radiación recibida por el esófago; algunos señalan que fue mayor, otros señalan que fue menor. La destrucción de los folículos primordiales ováricos con protonterapia es menor que aquella producida por la radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia 3D (7.71 %, 15.86 % y 23.09 %)	Las dosis reducidas sobre los órganos a riesgo y la toxicidad son menores con la protonterapia debido a la menor dosis ventral irradiada por esta técnica. El riesgo de radiocarcinogénesis es también menor, lo cual hace que esta terapia sea ideal para el tratamiento de tumores pediátricos.
		Riesgo de toxicidad	Menor riesgo de neumonitis, insuficiencia cardíaca, xerostomía, ceguera, hipotiroidismo y ototoxicidad con protonterapia de intensidad modulada.	
		Riesgo de neoplasia secundaria	Menor riesgo de neoplasia secundaria con protonterapia de intensidad modulada.	
		Coste efectividad	En el tratamiento del meduloblastoma, el coste por año de vida ganado ajustado por calidad por paciente fue mayor con la protonterapia (23647 €). La protonterapia también se asoció con más años de vida ajustados por calidad por paciente (0.683).	

Tipo de diseño	Objetivo	Intervención	Resultados	Conclusión
Síntesis de evidencia CEDIT 2002	Evaluar el valor terapéutico de la protonterapia.			La protonterapia presentó eficacia probada en el tratamiento de cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo.
Síntesis de evidencia Amichetti 2010	Evaluar la protonterapia para los cordomas de la base del cráneo (en niños y adultos) y comparar este tratamiento con otras modalidades de irradiación.	Protonterapia	Control local del tumor a 5 años: 69% (46-73%) Supervivencia global a 5 años: 80% (67-81%) Control local del tumor y supervivencia global a 10 años: 54%	El uso de protones mostró mejores resultados en el tratamiento de los cordomas de la base del cráneo comparados con la radiación fotónica convencional. Se observaron mejores resultados a largo plazo con menor número de complicaciones.
		Radioterapia convencional	Control local del tumor a 5 años: 36% Control local del tumor a 5 años: 24% Supervivencia global a 5 años: 54% Supervivencia global a 10 años: 50% Complicaciones: 0-5%. La más común fue la continuidad de déficits neurológicos preexistentes debido a los déficits de nervios craneales.	
Síntesis de evidencia Lodge 2008	Evaluar la eficacia de la terapia con hadrones, especialmente la radioterapia externa, para el tratamiento del cáncer.	Cordomas de la base del cráneo	Protonterapia: tasa de control local a 5 años y supervivencia global de 63% y 81%, respectivamente. Terapia de iones: tasa de control local a 5 años y supervivencia global de 72% y 83%, respectivamente. Terapia fotónica: tasa de control local a 5 años y supervivencia global de 25% y 44%, respectivamente.	La protonterapia mostró mejores resultados en tumores de la base del cráneo.
		Cordosarcomas de la base del cráneo	Protonterapia: tasa de control local a 5 años del 95%. Terapia de iones: tasa de control local a 5 años del 86%. Terapia fotónica: tasa de control local a 5 años del 100%.	

Tabla 3. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento de tumores del ojo

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática y metanálisis Wang 2013	Eficacia de la terapia con partículas cargadas en el tratamiento del melanoma uveal.	Resultados clínicos tras protonterapia en 73 pacientes: en 42 se realizó enucleación 31 recibieron segundo ciclo de protonterapia No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes tratados con protonterapia y los no tratados por esta técnica en lo referente a supervivencia a 5 años o riesgo de metástasis a distancia.	No se encontraron diferencias significativas entre la protonterapia y otras técnicas en relación a la supervivencia y el riesgo de metástasis en el tratamiento del melanoma uveal recurrente.
Síntesis de evidencia ASERNIP-S 2010	Revisión de la eficacia, seguridad y relación coste-efectividad de la protonterapia en el tratamiento del melanoma uveal.	Seguridad	La protonterapia se ha asociado a un número sustancial de complicaciones. Incidencia de: - Rubeosis ~8 % - Glaucoma neovascular 9-29 % - Catarata 6-62 %
		Eficacia	- Tasa de control local: 95 % - Tasa de supervivencia sin metástasis a 5 años: 73-80 % - Supervivencia global a 5 años: 78-85 %
		Coste-efectividad	La protonterapia es un tratamiento más caro que la radioterapia convencional con rayos X/fotones a pesar de las proyecciones futuras de ahorro de costes.
Síntesis de evidencia CEDIT 2002	Evaluar el valor terapéutico de la protonterapia.		La protonterapia presenta eficacia probada en el tratamiento de melanomas del ojo.

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados		Conclusión
Síntesis de evidencia Bekkering 2010	Evaluar los efectos de la protonterapia para cualquier enfermedad del ojo.	Melanoma uveal	Una dosis menor de protonterapia no se asoció a una reducción significativa de la agudeza visual.	La evidencia sobre la seguridad y eficacia de la protonterapia para las diferentes enfermedades del ojo es escasa.
		Hemangioma coroideo	Las terapias con protones y fotones fueron efectivas en el tratamiento del desprendimiento de retina.	
		Degeneración macular asociada a la edad	La comparación entre la protonterapia y la radiación sham no mostró diferencias estadísticamente significativas en la agudeza visual. La comparación entre la protonterapia y la ausencia de intervención mostró diferencias estadísticamente significativas en la agudeza visual al año, pero no a los dos años. Los estudios que compararon diferentes dosis de protonterapia no mostraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a la pérdida de agudeza visual.	
		Melanoma coroideo	Los hallazgos para este tipo tumoral fueron similares a los del melanoma uveal.	
Síntesis de evidencia Lodge 2008	Evaluar la eficacia de la terapia con hadrones, especialmente la radioterapia externa, para el tratamiento del cáncer.	Control local del tumor a 5 años	Protonterapia: 97 % Terapia de iones: 96 % Terapia de fotones: 97 %	Para algunos tumores oculares, la protonterapia fue superior a la terapia fotónica.
		Tasa de glaucoma neovascular	Protonterapia: 12 % Terapia de iones: 36 % Terapia fotónica: 16 %	

Tabla 4. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados		Conclusión
Revisión sistemática Wink 2014	Efectividad clínica de los estudios de terapia con partículas cargadas en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Estadio precoz de cáncer de pulmón de células no pequeñas	Supervivencia global: - 2 años: 97.8 % - 3 años: 75.0 %-76.7 % - 4 años: 58 % Sin diferencia estadísticamente significativa entre tumores de localización periférica y central. Control local: - 2 años: 97.0 % - 3 años: 81.8 %-82.0 % (estadio IA 86.2 %, estadio IB 67 %) - 4 años: 75 % Tumores de localización periférica: 88.4 % Tumores de localización central: 63.9 % Supervivencia sin enfermedad: - 4 años: 46 % Toxicidad: - Incidencia de eventos adversos <10 % - Incidencia de fractura de costilla 4 %-27 %	La protonterapia ofrece la posibilidad de escalar las dosis sobre el tumor primario y mantenerlas sobre el tejido normal. Los protones han mostrado ventajas sobre los fotones en los diferentes estadios de cáncer de pulmón de células no pequeñas para reducir las dosis sobre órganos anejos.
		Estadio avanzado de cáncer de pulmón de células no pequeñas	Supervivencia global: - 1 año: 65.5 % - 1 año (protonterapia + quimioterapia): 86 % - 2 años: 39.4 %-65.9 % Control local: - 2 años: 64.1 % Supervivencia sin enfermedad. - 1 año (protonterapia + quimioterapia): 63 % - 2 años: 24.9 %-65.9 % Toxicidad moderada: - Toxicidad pulmonar - Neumonitis - Disnea - Hemoptisis - Esofagitis Protonterapia + quimioterapia - Supresión del funcionamiento de la médula ósea - Dermatitis - Fistula pleural	

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados		Conclusión
<p>Síntesis de evidencia BlueCross BlueShield Association 2011</p>	<p>1. ¿En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio I que no son candidatos a cirugía, cuáles son los efectos comparativos de la protonterapia y la braquiterapia en la supervivencia y el control local del tumor?</p> <p>2. ¿En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (estadios II, III y IV) o en pacientes con enfermedad recurrente que no son candidatos a cirugía, cuáles son los efectos comparativos de la protonterapia y la braquiterapia en la supervivencia y el control local del tumor?</p> <p>3. ¿En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio I, cuáles son los efectos comparativos de la protonterapia y la braquiterapia en los efectos adversos?</p> <p>4. ¿En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (estadios II, III y IV) o en pacientes con enfermedad recurrente que no son candidatos a cirugía, cuáles son los efectos comparativos de la protonterapia y la braquiterapia en los efectos adversos?</p>			<p>La evidencia actual es insuficiente para establecer conclusiones sobre el efecto de la protonterapia en cualquier estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas.</p>

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados	Conclusión	
Síntesis de evidencia Grutters 2011	Comparar la radioterapia con fotones, protones e iones de carbono en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Supervivencia global	<p>A 2 años en estadio I:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 53 % (46 %-60 %) para la radioterapia convencional - 70 % (63 %-77 %) para la radioterapia esterotáctica - 61 % (47 %-75 %) para la protonterapia - 74 % (61 %-86 %) para la terapia con iones de carbono <p>Valores significativamente menores para la radioterapia convencional vs. radioterapia esterotáctica ($p<0.001$). Valores significativamente menores para la radioterapia convencional vs. terapia con iones de carbono ($p=0.006$) No hubo diferencias estadísticamente significativas para el resto de comparaciones.</p>	La tasa de supervivencia para la terapia con partículas cargadas fue mayor que para la radioterapia convencional y similar para la radioterapia esterotáctica en cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio I no operable. La terapia con partículas cargadas podría ser más beneficiosa en cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III, especialmente para conseguir una reducción en el número de acontecimientos adversos.
			<p>A 5 años en estadio I:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19 % (15 %-24 %) para la radioterapia convencional - 42 % (34 %-50 %) para la radioterapia esterotáctica - 40 % (24 %-55 %) para la protonterapia - 42 % (32 %-52 %) para la terapia con iones de carbono <p>Valores significativamente menores para la radioterapia convencional vs. radioterapia esterotáctica ($p<0.001$). Valores significativamente menores para la radioterapia convencional vs. protonterapia ($p=0.014$). Valores significativamente menores para la radioterapia convencional vs. terapia con iones de carbono ($p<0.001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas para el resto de comparaciones.</p>	
		Acontecimientos adversos	La radioterapia estereotáctica se asoció a mayor número de acontecimientos adversos que la radioterapia convencional, la protonterapia y la terapia con iones de carbono.	

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados		Conclusión
Síntesis de evidencia Lodge 2008	Evaluar la eficacia de la terapia con hadrones, especialmente la radioterapia externa, para el tratamiento del cáncer.	Control local de 3 a 5 años	Protonterapia: 68 % Terapia con iones: 77 % Terapia con fotones: 87 %	Los resultados de la protonterapia son comparables a los de la terapia fotónica.
		Supervivencia global a 5 años	Protonterapia: 23 % Terapia con iones: 42 % Terapia con fotones: 44 %	
		Toxicidad: incidencia de neumonía grado 2	Protonterapia: 10 % Terapia con iones: 1 % Terapia con fotones: 4 %	

Tabla 5. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en en tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados		Conclusión
Revisión sistemática y metanálisis Patel 2014	Comparar los resultados del tratamiento con partículas cargadas y terapia fotónica para el manejo de los tumores de la cavidad nasal y de los senos paranasales.	Protonterapia vs. radioterapia de intensidad modulada	La supervivencia global a 5 años y el control local a largo plazo fueron significativamente mayores en el grupo de protonterapia.	La protonterapia mostró ser efectiva en la supervivencia y control local de la enfermedad. El resto de parámetros fueron similares entre este tratamiento y la radioterapia de intensidad modulada.
Síntesis de evidencia Ramaekers 2011	Comparar la efectividad de la terapia con iones de carbono y la radioterapia con protones y fotones para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.	Cáncer nasofaríngeo	No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables de resultado.	La terapia con iones de carbono se asoció con un mayor incremento de la supervivencia de melanomas malignos de la mucosa en comparación con la terapia fotónica. El control local del tumor y la supervivencia fueron similares en la terapia con protones y fotones excepto para los cánceres de los senos nasales y paranasales. Las terapias con iones de carbono y protones se asociaban a menores tasas de toxicidad que la terapia fotónica.
		Cáncer orofaríngeo	No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables de resultado.	
		Cáncer de los senos nasales y paranasales	El control local del tumor a 5 años con protonterapia fue significativamente mayor que con terapia con fotones de intensidad modulada (88 % vs. 66 %, p=0.035).	
		Melanoma maligno de la mucosa	La supervivencia global a 5 años con terapia de iones de carbono fue significativamente mayor que con terapia con fotones convencional (44 % vs. 25 %, p=0.007).	
		Cáncer cístico adenoide	No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables de resultado.	
		Toxicidad	Era menor en el tratamiento con iones de carbono y protones que con terapia fotónica.	

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados	Conclusión
Síntesis de evidencia Lodge 2008	Evaluar la eficacia de la terapia con hadrones, especialmente la radioterapia externa, para el tratamiento del cáncer.	La protonterapia y la terapia con iones mostraron tasas similares de control del tumor y de supervivencia global que la terapia con fotones.	No se pueden extraer conclusiones definitivas a partir de la evidencia existente.

Tabla 6. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento del cáncer de próstata

Tipo de diseño	Objetivo	Intervención	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática Amin 2014	Identificar artículos de análisis de la relación coste-efectividad de la radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata.	Vigilancia activa (VA)	Coste: 30 422 USD QALYs: 8.97 VA vs. PR ICER 1803 USD/QALY en hombres de 65 años e ICER 1820 USD/QALY en hombres de 55 años	La protonterapia no fue un tratamiento coste-efectivo comparado con la prostatectomía radical.
		Prostatectomía radical (PR)	Coste: 28 348 USD QALYs: 7.82	
		Braquiterapia (BT)	Coste: 25 484 USD QALYs: 8.12	
		Radioterapia de intensidad modulada (RTIM)	Coste: 37 861 USD QALYs: 8.09 VA vs. RTIM ICER 35 233 USD/QALY en hombres de 55 años	
		Protonterapia (PT)	Coste: 53 828 USD QALYs: 7.97 VA vs. PT ICER 169 897 USD/QALY en hombres de 55 años	
Síntesis de evidencia Lodge 2008	Evaluar la eficacia de la terapia con hadrones, especialmente la radioterapia externa, para el tratamiento del cáncer.	Control local del tumor a 5 años	Protonterapia: 74 % Terapia de iones: 100 % Terapia fotónica: 83 %	Los resultados de la protonterapia son comparables a los de la terapia fotónica.
		Supervivencia global a 5 años	Protonterapia: 89 % Terapia de iones: 89 % Terapia fotónica: 66 %	
		Toxicidad gastrointestinal tardía	Protonterapia: 15 % Terapia de iones: 6 % Terapia fotónica: 29 %	
		Toxicidad genitourinaria tardía	Protonterapia: 7 % Terapia de iones: <5 % Terapia fotónica: 28 %	

ICER: relación de coste-efectividad incremental. QALY: años de vida ajustados por calidad de vida

Tabla 7. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento de cánceres digestivos

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados		Conclusión
Revisión sistemática Dionisi 2014	Analizar el papel de la protonterapia en el carcinoma hepatocelular centrándose en los siguientes puntos: - Eficacia y seguridad - Técnicas actualmente utilizadas - Aspectos técnicos de la terapia	Clínicos	Control local a 5 años: 86.0 %-90.2 % Control local a 3 años: 20 % (sin criterios Milan) 60 % (con criterios Milan) 90 % (sin considerar criterios Milan) Supervivencia global a 5 años: 23.5 %-38.0 % Supervivencia global a 3 años: 56 % Supervivencia en Child-PughA 55.9 % y en Child-PughB 44.5 % a 5 años	Los estudios incluidos, aunque de poca calidad, señalan resultados clínicos positivos de la protonterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en diferentes estadios.
		Toxicidad	Aguda: 9.7 % aumento de transaminasas Crónica: 1.1 % biloma 0.5 % estenosis del conducto biliar 1.1 % sangrado	
		Predictores de toxicidad asociada a tratamiento	Variables asociadas a toxicidad: Porcentaje de tejido hepático no patológico que recibió 0, 10, 20 y 30 Gy Dosis media recibida por tejido hepático no patológico Tamaño del tumor Puntuación Child-Pugh pretratamiento Hepatitis Fractura de costilla: volumen de tejido óseo de costilla que recibió una dosis biológica efectiva de 60 Gy	
		Aspectos técnicos	La localización del tumor, en fase fija, al final de la expiración fue altamente reproducible. Pacientes con ritmos respiratorios irregulares deben tratarse considerando mayor margen o una técnica alternativa. Es necesario ajustar el método terapéutico en cada paciente por la presencia de ascitis. El valor de las unidades de Hounsfield de las lesiones parcialmente lipidolizadas debe sustituirse por la media de unidades de Hounsfield del tejido hepático colindante.	

Tabla 8. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento del cáncer ginecológico

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados		Conclusión
Revisión sistemática Verma 2016	Examinar las indicaciones para las cuales la protonterapia se ha utilizado en cánceres ginecológicos.	La dosis de radiación recibida por los órganos a riesgo (riñón, cabeza femoral y vejiga) fue menor con protonterapia. La dosis de radiación recibida por la médula ósea fue menor con protonterapia. No existen estudios de calidad sobre resultados clínicos y toxicidad.		La protonterapia ofrece resultados clínicos similares con un número potencialmente menor de toxicidades debido a la menor irradiación a la cual están expuestos los órganos a riesgo y la médula ósea, aunque estos datos se deben corroborar con estudios prospectivos.
Síntesis de evidencia Lodge 2008	Evaluar la eficacia de la terapia con hadrones, especialmente la radioterapia externa, para el tratamiento del cáncer.	Control local del tumor	Protonterapia: 75 % Terapia de iones: 56-59 %	No se pueden extraer conclusiones definitivas a partir de la evidencia existente.
		Toxicidad grado 2	Protonterapia: 30 % Terapia de iones: 6.5 % Terapia fotónica: 3 %	

Tabla 9. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados		Conclusión
Síntesis de evidencia Lodge 2008	Evaluar la eficacia de la terapia con hadrones, especialmente la radioterapia externa, para el tratamiento del cáncer.	Control local del tumor a 5 años	Protonterapia: 59 % Terapia fotónica: 69 %	No se pueden extraer conclusiones definitivas a partir de la evidencia existente.
		Supervivencia global	Protonterapia: 16 % Terapia fotónica: 54 %	
		Grado de preservación del tejido vesical	Protonterapia: 68-96 % Terapia fotónica: 63 %	

Tabla 10. Características de los estudios que evalúan la protonterapia en el tratamiento del cáncer de mama

Tipo de diseño	Objetivo	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática Taylor 2015	Documentar las dosis recibidas por el tejido cardíaco debido a la radioterapia de cáncer de mama a nivel mundial durante la pasada década.	Radiación sin incluir la cadena mamaria interna. La menor media de radiación recibida por el tejido cardíaco fue la realizada con protonterapia (0.5 Gy). Esta técnica se usa para la radiación parcial o total de la mama.	La protonterapia mostró una radiación colateral baja del tejido cardíaco.

Referencias

1. Mitin T, Zietman AL. Promise and pitfalls of heavy-particle therapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(26):2855-63.
2. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47(5):487-91.
3. McDonald MW, Fitzek MM. Proton therapy. *Curr Probl Cancer*. 2010;34(4):257-96.
4. Paganetti H, Bortfeld T. Proton Beam Radiotherapy - The State of the Art. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 47th Annual Meeting. July 24-28, 2005. Seattle, Washington (EUA). [citado 25 Dic 2016]. Disponible en: www.aapm.org/meetings/05AM/pdf/18-4016-65735-22.pdf.
5. Solans M, Almazán C, Espinàs JA. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.
6. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(1):S37-S50.
7. Elnahal SM, Kerstiens J, Helsper RS, Zietman AL, Johnstone PA. Proton beam therapy and accountable care: the challenges ahead. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(4):e165-72.
8. Wang D. A critical appraisal of the clinical utility of proton therapy in oncology. *Med Devices (Auckl)*. 2015;8:439-46.
9. Doyen J, Bondiau PY, Bénézerý K, Chand MÈ, Thariat J, Leysalle A, et al. [Current situation and perspectives of protontherapy]. *Cancer Radiother*. 2015;19(3):211-9.
10. Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence. [citado 25 Dic 2017]. Oxford (United Kingdom): University of Oxford. Disponible en: www.cebm.net/2016/05/ocebml-levels-of-evidence
11. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):1027-38.
12. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(1):18-26.
13. Amin NP, Sher DJ, Konski AA. Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(4):391-408.
14. Dionisi F, Widesott L, Lorentini S, Amichetti M. Is there a role for proton therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma? A systematic review. *Radiother Oncol*. 2014;111(1):1-10.

15. Husak AI, Bridge P. Proton therapy in craniospinal irradiation: a systematic review. *J Radiother Pract.* 2016;15:196-202.
16. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, Bondiau PY, et al. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer Radiother.* 2015;19(8):775-89.
17. Russell HV, Panchal J, Vonville H, Franzini L, Swint JM. Economic evaluation of pediatric cancer treatment: a systematic literature review. *Pediatrics.* 2013;131(1):e273-87.
18. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):845-53.
19. Verma V, Simone II CB, Wahl AO, Beriwal S, Mehta MP. Proton therapy for gynecologic neoplasms. *Acta Oncol.* 2016;55(11):1257-65.
20. Wink KC, Roelofs E, Solberg T, Lin L, Simone CB 2nd, Jakobi A, et al. Particle therapy for non-small cell lung tumors: where do we stand? A systematic review of the literature. *Front Oncol.* 2014;4:292.
21. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP-S). Proton beam therapy for the treatment of uveal melanoma. Canberra (Australia): ASERNIP-S. Commonwealth of Australia; 2007.
22. Bekkering GE, Rutjes AW, Vlassov VV, Aebbersold DM, von Bremen K, Jüni P, et al. The effectiveness and safety of proton radiation therapy for indications of the eye: a systematic review. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(4):211-21.
23. BlueCross BlueShield Association. Proton beam therapy for non-small-cell lung cancer. Chicago, IL (USA): BlueCross BlueShield Association (BCBS). TEC Assessment 25(7); 2010.
24. Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Protontherapy (2 vols). Paris (France): Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT); 2002.
25. Flynn K. Proton beam therapy for cancer. Boston, MA (USA): VA Technology Assessment Program (VATAP); 2010.
26. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2010;95(1):32-40.
27. Ramaekers BL, Pijls-Johannesma M, Joore MA, van den Ende P, Langendijk JA, Lambin P, et. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(3):185-201.

28. Amichetti M, Cianchetti M, Amelio D, Enrici RM, Minniti G. Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2009;32(4):403-16.
29. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol.* 2007;83(2):110-22.

