

La protonterapia en el tratamiento del cáncer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**

La protonterapia en el tratamiento del cáncer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

La protonterapia en el tratamiento del cáncer / Maite Solans, Cari Almazán, Josep Alfons Espinàs. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, 2014. (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. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya II. Cataluña. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Autoría: Maite Solans,¹ Cari Almazán,¹ Josep Alfons Espinàs²

¹ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

² Pla director d'oncologia, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

Para citar este informe: Solans M, Almazán C, Espinàs JA. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2014

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Corrección: Àtona Víctor Igual, S.L.
Fotocomposición: Àtona Víctor Igual, S.L.

Nipo: 680-16-040-5
Depósito Legal: B. 17781-2014

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

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 del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Índice

Autoría	9
Resumen	11
English Abstract	13
Justificación	15
Introducción	17
Aceleradores de protones	19
Difusión de la protonterapia	20
La protonterapia en España	20
Coste de la protonterapia	22
Objetivo	23
Metodología	25
Diseño	25
Estrategia de búsqueda	25
Criterios de selección de los estudios	25
Selección de los estudios y extracción de los datos	26
Evaluación de la calidad de la evidencia científica	26
Síntesis de la evidencia	27
Resultados	29
Selección, características y calidad de los estudios	29
Eficacia y seguridad	31
1. Carcinoma hepatocelular	31
2. Melanoma de úvea	33
3. Tumores de cabeza y cuello	36
4. Tumores de próstata	38
5. Tumores de pulmón de células no pequeñas	42
6. Tumores óseos de la base del cráneo	43
7. Tumores pediátricos	46
8. Otros tumores	48

Consideraciones finales	49
Anexos	51
Anexo 1. Difusión mundial de la PTR	53
Anexo 2. Demanda de tratamientos de PTR en Cataluña	55
Anexo 3. Estimación de la demanada de tratamientos de PTR en España	57
Anexo 4. Tablas de resultados por patología	61
Bibliografía	91

Autoría

Maite Solans, Cari Almazan, Josep Alfons Espinàs.

Resumen

Objetivo

Revisar la evidencia científica publicada sobre las indicaciones y la eficacia de la protonterapia (PTR), actualizando la información recogida en el marco del Plan Nacional de Calidad en 2009.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC) entre enero de 2008 y diciembre de 2012 en las principales bases de datos biomédicas. A partir de las revisiones sistemáticas localizadas, se seleccionaron aquellos estudios que indicaban una evaluación clínica, bioquímica o por imágenes con PTR en pacientes oncológicos. Se valoró la calidad de los estudios y se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

Las 15 RSEC seleccionadas permitieron la extracción de 73 estudios primarios que utilizan la radiación de protones sola o combinada con fotones u otro tipo de intervenciones. Los estudios fueron considerados de calidad baja y mayoritariamente provienen de series de casos retrospectivas.

Consideraciones finales

La baja calidad de los estudios no permite establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad clínica de este tratamiento. Sin embargo, en los estudios seleccionados se observan 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 cuanto a los tumores pediátricos, la falta de estudios con seguimientos suficientemente largos no permite evaluar la toxicidad de la PTR a largo plazo en este tipo de pacientes. Por último, la calidad de los estudios publicados hasta el momento sobre la efectividad de la PTR como parte del tratamiento en otro tipo de tumores, como en el caso de los carcinomas hepatocelulares, los tumores de cabeza y cuello, o tumores de próstata, dificulta la definición de su rol terapéutico.

English Abstract

Objective

To review the published scientific evidence on the indications and efficacy of proton therapy (PTR), updating the information collected under the National Quality Plan in 2009.

Methodology

A systematic review of the scientific evidence (SRSE) between January 2008 and December 2012 was performed using the main biomedical databases. From localized systematic reviews, those studies that indicated the need for a clinical, biochemical, or PTR imaging assessment in oncology patients were selected. The quality of the studies was assessed and a qualitative synthesis of the scientific evidence was performed.

Results

The 15 selected SRSEs allowed the retrieval of 73 primary studies that use proton radiation alone or in combination with photons or other types of interventions. Studies were considered of low quality and mostly came from retrospective case series.

Final considerations

The low quality of the studies did not allow establishing definitive conclusions on the clinical superiority of this treatment. However, in the studies selected, potential clinical benefits were observed in certain types of tumors, such as in uveal melanoma, chordomas and chondrosarcomas of the skull base, or early-stage non-small cell lung cancers. Regarding pediatric tumors, the lack of studies with sufficiently long follow-up did not allow assessing the long-term toxicity of PTR in these patients. Finally, the quality of the studies published to date on the effectiveness of the PTR as part of treatment in other tumors, such as in hepatocellular carcinomas, head and neck tumors, or prostate tumors, make it difficult to define the therapeutic role of PTR.

Justificación

La protonterapia (PTR) 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.

Los equipos e instalaciones de PTR son complejos y tienen un alto coste. No obstante, la evolución tecnológica de la PTR está generando nuevos equipos más manejables y se están planteando nuevas indicaciones para cánceres frecuentes como el de próstata. La complejidad y el alto coste de la PTR, las nuevas indicaciones y la baja calidad de la evidencia disponible hasta ahora hacen necesario priorizar su utilización en aquellas indicaciones en las que el beneficio clínico en relación con el tratamiento radioterápico convencional pueda justificar su mayor coste de inversión y funcionamiento.

En 2009, en el marco del Plan Nacional de Calidad, se publicó una revisión sistemática¹ sobre la eficacia y las indicaciones de la hadronterapia en la que se concluía: «La evidencia disponible sobre los beneficios del tratamiento con hadrones presenta lagunas metodológicas que dificultan establecer conclusiones sólidas. Sin embargo, a la espera de la realización de estudios clínicos adecuados, los datos disponibles permiten constatar que, en algunos tumores de baja frecuencia, los beneficios de este tipo de radioterapia podrían ser significativos». En ese caso los tumores de baja frecuencia son el melanoma de la úvea y los cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo.

Introducción

La radioterapia es una de las estrategias fundamentales en el tratamiento local del cáncer que tiene como objetivo curar o paliar la enfermedad, minimizando la toxicidad en los tejidos sanos. La radioterapia se basa en la utilización de radiaciones ionizantes y su interacción con las células. En la práctica, las partículas que se emplean mayoritariamente son los fotones y electrones y, con menor frecuencia, protones e iones de carbono.

La PTR se presenta como un paso más hacia la mejora potencial del tratamiento radioterápico debido a las particulares propiedades físicas y radiobiológicas de estas partículas que ofrecen ventajas dosimétricas en comparación con la irradiación con fotones o electrones de los aceleradores lineales convencionales.

La utilización de hadrones* en radioterapia se propuso a finales de la década de 1940 y se empezó a utilizar en Estados Unidos a principios de la de 1950. Los tratamientos con neutrones se habían iniciado previamente, en la década de 1930. Desde entonces, unos cincuenta mil pacientes han sido tratados con este tipo de radioterapia, principalmente con protones.

Las propiedades físicas y biológicas de los protones ofrecen ventajas dosimétricas en comparación con la irradiación con fotones o electrones de los aceleradores lineales convencionales. Para empezar, la deposición de energía y su correspondiente distribución de dosis en el organismo es inversamente proporcional a la energía de las partículas: aumenta en las zonas más profundas cuando la energía disminuye. De hecho, la mayor parte de la energía se deposita en los últimos milímetros de la trayectoria: el pico de Bragg (figura 1). Tras este, prácticamente no hay depósito de energía (penumbra distal mínima). Al mismo tiempo y debido a la baja dispersión de estas partículas, en los bordes del haz se produce una zona de penumbra lateral muy estrecha. La profundidad del pico de Bragg depende de la energía inicial de los protones, y su anchura, de la dispersión de la energía. Variando la energía del haz durante la irradiación se puede lograr la superposición de varios picos y obtener un pico ensanchado (SOBP, del inglés *spread-out bragg-peak*) (figura 2), más útil para el tratamiento. Esto puede conseguirse de dos formas, bien interponiendo un material absorbente de espesor variable en la trayectoria del haz, bien modulando la energía del haz durante la irradiación. Es cierto que existen incertidumbres sobre este comportamiento debido a la diferente naturaleza de los protones en compara-

* El término «hadrón» se utiliza en radioterapia para denominar las partículas nucleares, como los protones y los neutrones, pero también para núcleos atómicos ligeros, como los átomos de helio, oxígeno, carbono y neón conocidos asimismo como iones ligeros (número atómico $[Z] \leq 10$) o iones pesados, como el silicio y el argón.

ción con los fotones;² en tumores situados a una cierta profundidad (> 10 cm);³ o con el paso a través de tejidos heterogéneos o de diferente densidad⁴ o en el tratamiento en órganos con movimiento a lo largo del mismo.^{5,6}

Figura 1. Picos de Bragg de protones e iones de carbono

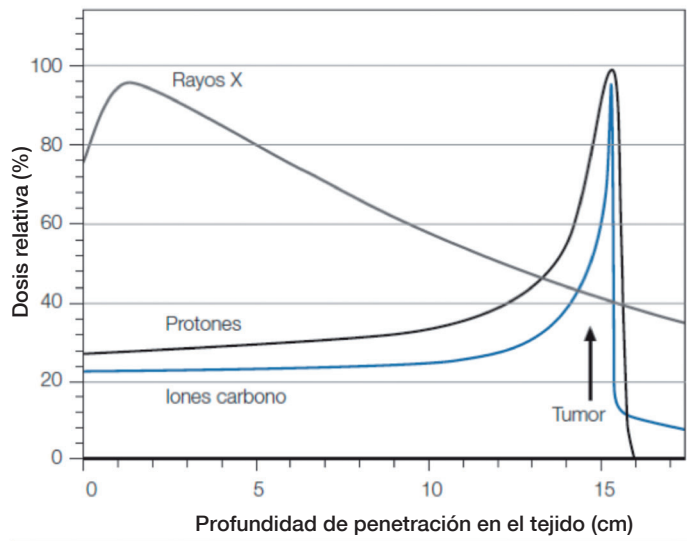
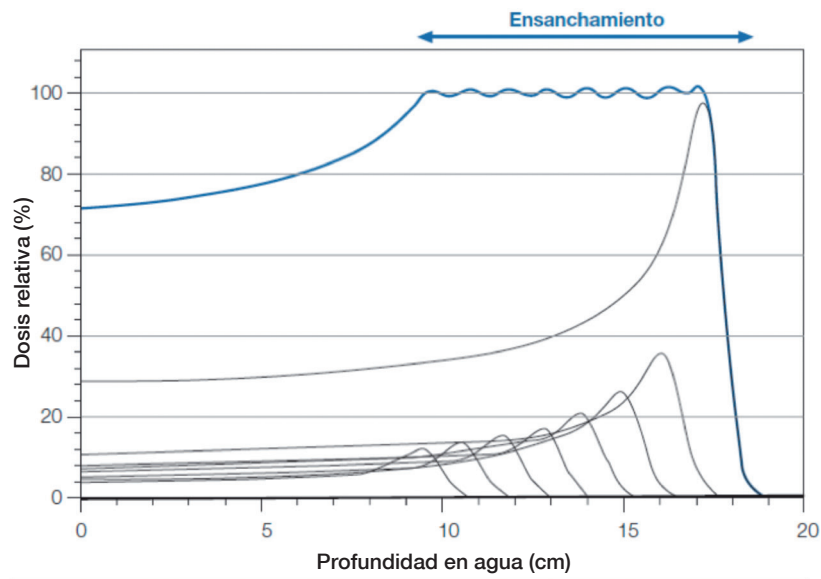


Figura 2. Ensanchamiento del pico de Bragg



El efecto de irradiar un tumor no depende solo de la dosis absorbida, que se expresa a nivel macroscópico por el depósito local de energía, sino también de la forma de transferir la energía a los tejidos, representada a nivel microscópico por la transferencia de energía depositada por unidad de recorrido o transferencia energética lineal (LET, por sus siglas en inglés) que es específica de cada tipo de radiación y el contenido de oxígeno de los tejidos irradiados.

Los protones, los fotones y los electrones son partículas de baja LET, mientras que los neutrones e iones pesados o ligeros son de alta LET.

A medida que el protón ralentiza, la LET aumenta, y así hasta el final del recorrido. La dosis biológica efectiva de los fotones es la misma que la de los protones expresada en Gy (RBE). Los iones de carbono combinan las propiedades macroscópicas de los protones con las ventajas de las partículas de mayor LET. Teóricamente, serían adecuados para tratar tumores radioresistentes.

Al administrar la radiación de forma más precisa y localizada, la radioterapia con protones permitirá aplicar mayores dosis de radiación sin aumentar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes⁹ y/o aplicar la misma dosis terapéutica con menor toxicidad o efectos adversos, como la aparición de neoplasias radioinducidas en pacientes pediátricos.⁷

Aceleradores de protones^{8,9}

En protonterapia se utilizan dos rangos de energía: uno bajo, de 65 MeV aproximadamente, para el tratamiento de tumores superficiales, y otro de energía superior a 200 MeV para tumores profundos. Para conseguir dichas energías se utilizan dos grandes familias de aceleradores: los ciclotrones y los sincrotrones.

El ciclotrón, además de acelerar protones, también genera haces de neutrones, presenta la ventaja de ser compacto y la tecnología que emplea es más sencilla que la del sincrotrón. Por otra parte, el sincrotrón dispone de protones de energías variables, lo que elimina la necesidad de incorporar moduladores para ensanchar el pico de Bragg, pero es más complejo y caro.

En centros de terapia solo con protones o neutrones, el acelerador suele ser un ciclotrón, pero para acelerar iones de carbono haría falta un ciclotrón con dimensiones gigantescas. Por eso, en los centros de terapia de distintos tipos de iones y protones, el acelerador usual es un sincrotrón. En general, estos centros disponen de un único acelerador. El sincrotrón requiere un mayor espacio protegido que el ciclotrón.

A la salida del acelerador, las partículas son dirigidas hasta el paciente por sistemas de haces de dirección fija (horizontales, en la mayoría de casos,

y/o verticales), en cuyo caso el paciente es desplazado en función de la dirección de dichos haces; otros emplean un *gantry* (brazo isocéntrico) como los utilizados en radioterapia convencional pero de dimensiones superiores, que permite irradiar al paciente en posición decúbito para todas las incidencias.

En cuanto a la técnica que posibilita la adecuada distribución de la dosis en el volumen diana, se distinguen dos métodos de dispersión espacial de protones: la difusión pasiva y el barrido activo. La primera consiste en la utilización de un filtro dispersor 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. En el barrido activo, un estrecho haz de protones (*pencil beam*) se desvía lateralmente en un campo magnético para ir barriendo el campo por trama, como en televisión (*raster scan*), o punto por punto (*spot scan*).¹⁰⁻¹²

Difusión de la protonterapia

La PTR se ha desarrollado principalmente en el ámbito de la investigación en laboratorios de aceleradores de física nuclear, pero los avances en ingeniería e informática están simplificando la tecnología facilitando su incorporación en centros sanitarios con finalidad terapéutica. Según los datos del Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG), a finales de 2012 en todo el mundo había 26 centros de protonterapia operativos, 15 de ellos ubicados en Europa, 12 en América, 8 en Asia y 1 en África. El total de pacientes tratados con PTR se situaba alrededor de 96.000. Entre 2012 y 2016 hay 24 centros de protonterapia en proyecto. Estos centros se están construyendo en Europa (8 centros), Estados Unidos (9 centros) y en Asia (4 centros). En la tabla 1 del Anexo 1, se describe la difusión de la PTR por continente.

La estimación de la media anual de pacientes tratados con protonterapia por centro presenta una gran variabilidad entre centros y continentes. En Europa el rango de la media anual se sitúa entre 1 y 344 pacientes tratados; en Estados Unidos está entre 9,4 y 652, y en Asia entre 51 y 275. La media anual más alta corresponde al primer centro de protonterapia de Estados Unidos operativo (Anexo 1, Tabla 1).

La protonterapia en España

En España no se dispone de ningún centro de PTR. El Sistema Nacional de Salud, a través de su «Estrategia en Cáncer» en el marco del Plan Nacional de Calidad, propone determinar uno o varios centros nacionales de referen-

cia que serán objeto de financiación adicional para que se pueda priorizar este tratamiento de forma adecuada. Hasta el momento, varias comunidades autónomas han manifestado interés por tener un centro de PTR, pero no hay actualmente ninguno construido ni en fase de construcción.

La protonterapia es un tratamiento que no se puede proveer en España y se considera como prestación excepcional. En el caso concreto de Cataluña, estos tratamientos son valorados por la Comissió d'Assistència Sanitària per a Convenis Internacionals i Prestacions Excepcionals (CASCIPE). En los últimos 5 años CASCIPE ha autorizado 24 casos nuevos para realizar tratamiento con PTR, y se han realizado 52 visitas de control, de tratamientos previamente autorizados. La mayor parte de las indicaciones corresponden a los condromas de clivus (Anexo 2, tabla 2). No se dispone de información del resto de comunidades autónomas.

Actualmente la PTR está indicada en tumores con baja incidencia y los datos disponibles son parciales, lo que dificulta la obtención de información sobre la potencial demanda de esta tecnología según las necesidades de la población. En el Anexo 3, Estimación de la demanda de PTR en España, se ha realizado una estimación de la demanda potencial de PTR a partir de: 1) la incidencia de los tumores en los que actualmente se está indicando la PTR, sin tener en cuenta factores de corrección como la comorbilidad y otras dificultades relacionadas con la presentación clínica del paciente que puedan desaconsejar este tratamiento; y 2) la demanda estimada en otros países como Bélgica, Holanda, Suecia, Italia y Gran Bretaña, que tienen en cuenta diversos factores de ajuste.

La estimación de la demanda a partir de la incidencia es superior a la estimada mediante valoraciones realizadas por los países analizados. En el primer caso, el número de pacientes susceptibles de ser tratados situaría el rango de pacientes entre 1.821 y 2.452, y, en el segundo enfoque, entre 198 y 764,5.

Por otra parte, en el informe del Reino Unido⁷⁶ sobre el tratamiento de PTR en cáncer, se estimaba que el número de adultos y pacientes pediátricos oncológicos para los que la PTR proporcionaría mejores resultados en comparación con la terapia convencional con fotones sería de 23 pacientes al año por millón de población. Esto, en España, representaría alrededor de mil tratamientos anuales. Finalmente, según el informe de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica de 2010,⁷⁴ cada año se diagnostican en España alrededor de 900 nuevos casos de cáncer infantil (0-14 años). Siguen un tratamiento de radioterapia, 350 casos nuevos, mientras que 250 casos más provienen de radiaciones previas, de los cuales una parte serían tributarios de PTR.

En resumen, una estimación conservadora de la demanda de tratamientos con protonterapia en España puede situar el número de casos sus-

ceptibles de beneficiarse de este tratamiento entre 1.000 pacientes anuales y 600 niños; mientras que una estimación más al alza lo multiplica por un factor de 2,5. En el primer caso, con una sola instalación bastaría para atender la demanda de toda España, mientras que en la segunda se necesitaría una segunda instalación.

Coste de la protonterapia

En la actualidad, se está valorando en todo el mundo la adopción de la PTR como tratamiento estándar, así como sus indicaciones debido a su elevado coste de inversión.⁷⁷ No se trata solo de la inversión que representa la construcción de la infraestructura y el equipamiento, sino también del coste de funcionamiento del centro, superior respecto a la radioterapia convencional. Según un informe de evaluación sobre hadronterapia del Centre fédéral d'expertise de soins de santé de Bélgica, publicado en 2007, se estimaba que el coste de un centro de hadronterapia, que incluye la construcción de un edificio con tres salas de tratamiento y el equipamiento correspondiente al acelerador, dos *gantries* y un haz fijo, se situaba entre 120 y 158 millones de euros.⁷⁸ Valores parecidos se han encontrado en la actualidad en Estados Unidos, con costes estimados de 180 millones de dólares.⁷⁹

El coste del tratamiento completo variará según el centro, el tipo de tumor y el régimen de fraccionamiento. En un estudio realizado en Holanda en el que se comparaban los costes del tratamiento realizado solo con protones respecto al tratamiento solo con fotones o el tratamiento combinado de protones y fotones, se observó que los costes totales anuales eran de 24,9 millones de euros en el caso de protones, de 9,6 millones de euros para la terapia de fotones, y de 36,7 millones de euros en la terapia combinada. El coste por fracción para la terapia de protones, la de fotones y la combinada resultaba en una media de 743 euros, 233 euros y 1.128 euros respectivamente, lo que implica una razón de costes por fracción de 3,2 para la instalación de protones. Sin embargo, estas diferencias se reducen según el tipo de tumor tratado. En el cáncer de pulmón y en el cáncer de próstata, las diferencias son relativamente pequeñas, mientras que son mayores en los tratamientos de cordomas de la base del cráneo o tumores de cabeza y cuello. La disminución en el número de fraccionamientos podría reducir aún más sus costos.⁸⁰ En cuanto al coste por tratamiento, se sitúa entre 18.000-20.000 euros asumiendo una media de sesiones por cada terapia de 25. Las estrategias de hipofraccionamiento pueden modificar significativamente estas estimaciones.

Objetivo

Revisar y actualizar la evidencia científica publicada sobre las indicaciones y la eficacia de la PTR.

Metodología

Diseño

Esta revisión se basa en una revisión sistemática de la literatura publicada por el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud hasta enero de 2008¹ y actualizada hasta diciembre de 2012.

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos y fuentes de información que se relacionan a continuación: Pubmed/Medline, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Scopus y The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Se buscaron documentos e informes de evaluación en Google. Además, se realizó una revisión manual de la bibliografía encontrada en los artículos seleccionados con la finalidad de identificar posibles estudios no incluidos en la búsqueda anterior. Con el objetivo de actualizar la bibliografía de las revisiones obtenidas, se buscaron, en las diferentes bases de datos, publicaciones relevantes y, para ellos, se puso como límite que se tratara de estudios de tipo «ensayo clínico aleatorizado».

Finalmente, se consultaron diferentes fuentes de información útiles para el estudio del contexto local (utilización actual de la tecnología y práctica clínica habitual, aspectos legales, etc.).

Criterios de selección de los estudios

Se incluyeron aquellas revisiones sistemáticas de la literatura científica (RSEC) con resultados clínicos con PTR y en pacientes oncológicos y que permitieran, a su vez, la extracción de los estudios primarios. Los límites utilizados fueron: que se tratara de estudios en humanos y que se hubieran publicado desde enero de 2008 hasta diciembre de 2012. No se aplicó ningún límite en cuanto a año de publicación o diseño del estudio. En cuanto a la lengua de publicación, se incluyeron los estudios publicados en inglés, español y francés.

Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores independientes que realizaron una lectura de los títulos y resúmenes de los documentos identificados en la búsqueda, y, cuando estos no estaban disponibles valoraron si el título del trabajo respondía al objetivo del estudio. Posteriormente, en una reunión de consenso, se seleccionaron los artículos que se consideraron adecuados.

Debido a la gran variabilidad entre los estudios seleccionados en las revisiones, estos se estudiaron individualmente mediante el análisis del texto completo. Se excluyeron aquellos estudios que no ofrecieran resultados sobre la evaluación clínica, bioquímica, o por imágenes de los pacientes y aquellos que solo evaluaban a un paciente tratado con PTR. En cuanto al solapamiento de estudios, cuando dos o más manuscritos incluyeron la misma, o prácticamente la misma, población de estudio, se seleccionaron los datos y los resultados disponibles más completos.

Los datos se extrajeron de manera protocolizada por un revisor, y se recogieron las siguientes variables en tablas estructuradas de resumen especialmente diseñadas para este estudio:

- Para las RSEC: referencia completa, tipo de revisión, características de la búsqueda, resultados de la búsqueda y calidad del estudio.
- Según tipo de patología (estudios primarios): referencia completa, tipo de estudio, volumen de pacientes, características de la patología estudiada, tipo de intervención y, en el caso de existir, técnica comparada; resultados, calidad del estudio.

Evaluación de la calidad de la evidencia científica

Un revisor evaluó la calidad de cada documento seleccionado. Se valoró la calidad de los estudios según los criterios de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se utilizaron las plantillas para RSEC y ensayos clínicos aleatorizados y las series de casos según las fichas de lectura crítica de OSTEBA.

Síntesis de la evidencia

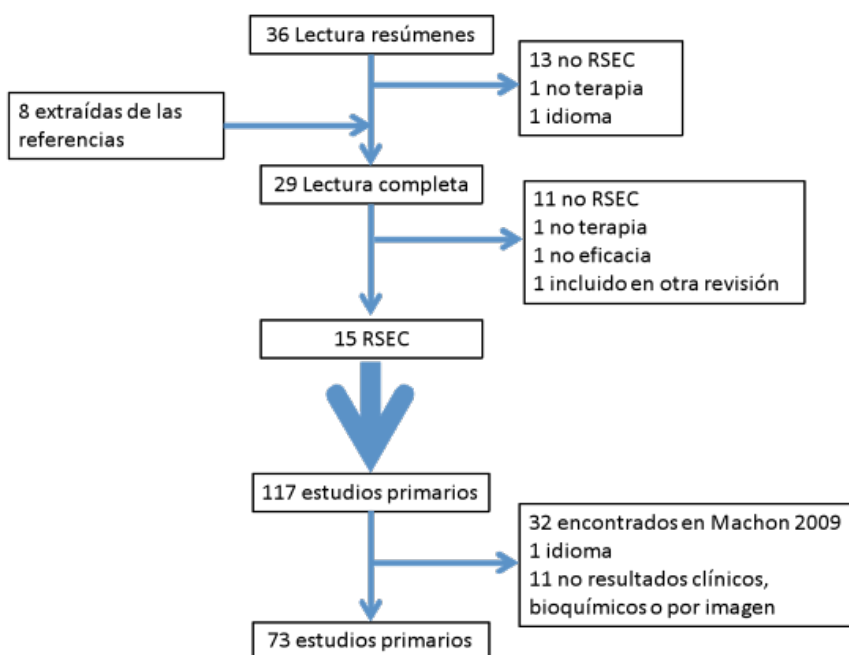
Los datos obtenidos se sintetizaron cualitativamente y se presentaron mediante tablas de evidencia que recogen las características y los resultados de los diferentes estudios, así como su calidad metodológica, a nivel global y según el tipo de tumor o la localización anatómica en relación con su comparación con los resultados de radioterapia convencional.

Resultados

Selección, características y calidad de los estudios

Mediante la búsqueda bibliográfica identificaron 36 RSEC. Después de la lectura de los resúmenes, se seleccionaron 21 revisiones, y 8 más a partir de la bibliografía de las mismas. Se analizó el texto completo de estas (n=29) y se excluyeron 14 de ellas por no adecuarse al objetivo de este estudio (figura 1). De las 15 revisiones seleccionadas, dos son metaanálisis^{13,14} y una es una revisión sistemática que presenta los resultados de manera narrativa.¹⁵ Seis de ellas son actualizaciones, principalmente de la revisión publicada por Lodge¹⁶ en 2007.

Figura 1. Procedimiento de selección de los estudios



De las 15 revisiones, el 40% trata este tratamiento en todo tipo de tumores. Además, se han incluido cuatro revisiones de la eficacia de la PTR en cáncer de pulmón de células no pequeñas, dos para tumores óseos de la base del cráneo, una para tumores de próstata, una, para tumores de cabeza y cuello y una última revisión para la PTR en el tratamiento de tumores oculares.

En la mayoría de las revisiones generales, los resultados están agrupados por localización tumoral, excepto en tres de ellas. La calidad de estas revisiones es mayoritariamente baja, sobre todo por no tener en cuenta ni valorar la calidad de los estudios seleccionados o por disimilitudes entre los estudios comparados.

Las revisiones seleccionadas permitieron una primera identificación de 124 estudios primarios, de los cuales se excluyeron aquellos estudios incluidos en la revisión previa (figura 1). Los 73 estudios seleccionados se describen según la localización anatómica o el tipo de tumor en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados globales		
Localización anatómica o tipo de tumor	Núm. de estudios	Núm. de pacientes con PTR_≤
Carcinoma hepatocelular	8	556
Melanoma de la úvea	13	3.802
Tumores de cabeza y cuello	8	305
Tumores de próstata	11	4.054
Tumores de pulmón de células no pequeñas	2	112
Tumores óseos de la base del cráneo	4	344
Tumores pediátricos	7	129
Otros tumores	20	953
TOTAL	73	10.255

PTR: protonterapia.

* Pacientes con tratamiento con PTR en los estudios seleccionados.

La mayoría de la evidencia sobre la eficacia de la PTR proviene de series de casos: se trata, sobre todo, de series retrospectivas. Entre los estudios incluidos en las diferentes revisiones no se ha identificado ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA) que compare directamente la eficacia de la PTR con la radioterapia con fotones. Sin embargo, se ha encontrado otro tipo de estudios comparativos (un ensayo clínico no aleatorizado —ECNA—,¹⁷ y tres estudios comparativos de cohortes históricas) que compara la PTR con la braquiterapia¹⁸ o con la radioterapia de intensidad modulada (IMRT).^{19,20} Asimismo, se incluyen cuatro ensayos clínicos que evalúan la escalada de dosis con terapia única con protones y/o combinada con fotones,²¹⁻²⁴ y se han incluido un ECA²⁵ y un estudio de casos y controles²⁶ que compara la terapia única con protones con la terapia combinada de protones y termoterapia

transpupilar o terapia láser. Por último, un estudio de casos y controles comparó la PTR infantil con los resultados en adultos históricos.²⁷

No se ha encontrado ningún nuevo ensayo clínico publicado en la actualización de la bibliografía de las revisiones obtenidas.

Eficacia y seguridad

A continuación, se muestran los resultados de eficacia y seguridad encontrados en los diferentes estudios según la localización anatómica del tumor. Los resultados se presentan además en el Anexo 4, en forma de tablas de evidencia.

1. Carcinoma hepatocelular

La radioterapia convencional con fotones ha desempeñado un papel poco importante en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, ya que la dosis de tolerancia es menor que la dosis tumoricida al irradiar todo el hígado. La tolerancia del hígado a la radioterapia podría aumentar considerablemente al reducir el tamaño del campo de radiación. Esto se podría conseguir gracias a la propiedad física de los rayos de protones que permite una excelente distribución de la dosis.

Resultados

Todos los estudios (8) que abordan la PTR para el tratamiento de carcinoma hepatocelular incluidos en las diversas revisiones son series de casos. En 5 estudios se incluyeron pacientes con estadios I-III,²⁸⁻³² considerados inoperables^{28,30,33} y con un tamaño inferior a 10 cm.^{28,29,32,34}

En términos de eficacia, en las series seleccionadas las tasas de control local a los 2 años varían entre 75-93,8%, mientras que se obtienen supervivencias globales a 3 años entre el 42,2 y el 64,7%. En general no se han encontrado factores que alteren significativamente el pronóstico^{28,29,34} (tabla 2).

La PTR parece ser segura y bien tolerada por los pacientes con carcinoma hepatocelular.

Tabla 2. Resultados del tratamiento con PTR en carcinoma hepatocelular

Estudio	Población	Principales resultados
Intervención : PTR		
Sugahara S 2010 ²⁸ N=22	Pacientes en estadios I-III con dimensión máxima del tumor >10 cm, todos menos uno considerados inoperables, con uno o dos tumores viables Algunos con quimioembolización transarterial; infusión arterial hepática; inyección percutánea de etanol o quimioterapia oral	—Control local a 2 años: 87% —Supervivencia global a 2 años: 36%
Fukumitsu 2009 ²⁹ N=51	Pacientes con estadios I-III con un diámetro tumoral máximo de ≤10 cm, localizado a ≥2 cm de distancia de la porta del hígado o del tracto digestivo Pacientes con estadios I-III y algunos con pretratamiento (infusión arterial transcatéter; embolización arterial transcatéter; terapia de inyección percutánea de etanol, ablación por radiofrecuencia, intraarterial; PTR)	—Control local a 3 años: 94,5% —Supervivencia global a 3 años: 49,2%
Nakayama H 2009 ³⁰ N=318	Pacientes con estadios I-III, no aptos para la cirugía o considerados difíciles de controlar con tratamientos no quirúrgicos	—Supervivencia global a 3 años: 64,7%
Mizumoto M 2008 ³⁴ N=53	Pacientes sin extensión tumoral fuera del volumen blanco, puntuación de Child-Pugh de ≤10 y sin metástasis extrahepáticas	—Control local a 2 años: 93,8% —Supervivencia global a 3 años: 45,1%
Hata M 2007 ³¹ N=21	Pacientes de ≥80 años con estadios I o IIIa	—Desaparición completa del tumor: 11 pacientes —Supervivencia global a 3 años: 62%
Hashimoto T 2006 ³³ N=27	Pacientes con tumores inoperables atribuibles a coexistencia de cirrosis avanzada u otras enfermedades intercurrentes, o considerados difíciles de controlar con tratamientos no quirúrgicos (p.e. quimioembolización transarterial, inyección percutánea de etanol...) 1 paciente incluyó terapia de fotones	—Control local a 5 años: 87,8% —Supervivencia global a 5 años: 55,6%
Kawashima M 2005 ³² N=30	Pacientes con estadios I-III, tumores solitarios uni o bidimensionalmente medibles de ≤10 cm, sin antecedentes de radioterapia en área abdominal, ni tratamiento concomitante (p.e. quimioembolización transarterial, ablación local o quimioterapia sistémica)	—29 pacientes (96,7%) libres de progresión local —Supervivencia global a 3 años: 62%

Tabla 2. Resultados del tratamiento con PTR en carcinoma hepatocelular		
Estudio	Población	Principales resultados
Intervención : PTR		
Bush DA 2004 ³⁵ N=34	Pacientes con niveles elevados de α -fetoproteína e historia o evidencia de cirrosis en estadios I-II. Se incluyeron de grado IV si no había evidencia de enfermedad extendida más allá del hígado	— Control local a 2 años: 75% — Supervivencia global a 2 años: 55%

PTR: protonterapia.

La calidad de los estudios publicados hasta el momento sobre la efectividad de la PTR como parte del tratamiento de los carcinomas hepatocelulares dificulta la definición de su papel.

Conclusiones

La baja calidad de los estudios publicados hasta el momento sobre la efectividad de la PTR como parte del tratamiento de los carcinomas hepatocelulares dificulta la definición de su rol en la terapia de este tumor. En la mayoría de los estudios seleccionados, los autores indican la necesidad de realizar estudios de calidad para el carcinoma hepatocelular.

2. Melanoma de úvea

Con intención de preservar el ojo y la función visual, tanto la radioterapia con protones como la radioterapia con iones helio aparecen junto a la braquiterapia como una de las alternativas a la enucleación en el tratamiento del melanoma de úvea. Sin embargo, la colocación de una placa radiactiva es más difícil en tumores pequeños y cuyo margen posterior se extienden hacia el nervio óptico. Además, la braquiterapia no penetra profundamente en el ojo y no es adecuada para tumores mayores de 5 mm de espesor, al ser más probable que resulte en complicaciones por radiación, tales como la neuropatía óptica.

Resultados

Entre los estudios que abordan la PTR incluidos en las diversas revisiones se encuentran un ECA,²⁵ un ECNA,¹⁷ un estudio de casos y controles²⁶ y, finalmente, 10 series de casos tratados con PTR.

En los estudios comparativos localizados se confrontan resultados diversos obtenidos en pacientes con melanoma de úvea tratados con PTR con

resultados de pacientes tratados mediante técnicas alternativas, como la braquiterapia o PTR combinada con termoterapia transpupilar o terapia láser. En estos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de preservación (mayor en el grupo que combinó PTR con termoterapia transpupilar, $p=0,02$).²⁵ Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la pérdida de agudeza visual al comparar con la terapia combinada con láser,²⁶ ni en la tasa de recidiva local (alrededor del 4% tanto en la PTR como en la braquiterapia). La supervivencia global resultó significativamente mayor en braquiterapia (80,3%) que en PTR (77,1%)¹⁷ (tabla 3).

Las tasas de control local a 5 años estuvieron alrededor del 94-96%, mientras que la supervivencia global a 5 años varió entre el 64 y el 90%. La edad avanzada (>60 años), el diámetro máximo del tumor (>12 mm), el grosor máximo tumoral ($\geq 4,8$ mm) o tumores anteriores y medianos se identificaron como factores independientes que explican la supervivencia global.³⁶⁻³⁸ Además, la distancia entre el campo de irradiación y el nervio óptico o a la mácula se consideró un factor pronóstico de pobres resultados de agudeza visual.^{36,39}

Tabla 3. Resultados del tratamiento con PTR en melanoma de úvea		
Estudio	Población	Principales resultados
Intervención: PTR		
Caujolle J 2010 ³⁶ N=886	Pacientes entre 14 y 92 años con estadios I-III y melanomas situados detrás de la línea ecuatorial (48,6%), en el ecuador (35,9%) o anterior (cuerpo ciliar) (15,5%)	—Control local a 5 años: 93,9% —Supervivencia global a 5 años: 79,4 %
Aziz S 2009 ⁴⁰ N= 76	Pacientes entre 29 y 88 años con lesiones no adecuados a tratamientos alternativos, o con fracaso del tratamiento previo (melanoma de coroides), o con tumores de iris-cuerpo ciliar	—66 (87%) pacientes tuvieron éxito en el control del crecimiento del tumor
Rundle P 2007 ⁴¹ N= 15	Pacientes entre 11 y 61 años que pueden haber tenido o no biopsias	—El control del tumor se logró en 14 pacientes (93%).
Conway RM 2006 ⁴² N=21	Pacientes entre 24 y 92 años con tumores de 10 mm o más de espesor máximo o 20 mm o más de diámetro máximo basal, independientemente de su ubicación, o tumores dentro de 3 mm del nervio óptico de 8 mm o más de espesor máximo o de 16 mm o más de diámetro basal máximo	—Control local a 2 años: 67 %

Tabla 3. Resultados del tratamiento con PTR en melanoma de úvea

Estudio	Población	Principales resultados
Intervención: PTR		
Dendale R 2006 ³⁷ N= 1.406	Pacientes entre 15 y 90 años sin tratamiento previo local, metástasis, invasión tumoral extraescleral o melanoma de iris de diagnóstico. La mayoría con tumor de localización posterior (53,8%), en el ecuador (41,8%) o anterior (4,4%)	—Control local a 5 años: 96% —Supervivencia global a 5 años: 79%
Desjardins L 2006 ²⁵ N= 151 (75 PTR / 76 PTR + termoterapia transpupilar)	Pacientes entre 22 y 88 años con melanomas uveales de ≥ 7 mm de espesor o ≥ 15 mm o de diámetro, sin presencia de metástasis ya existentes, glaucoma preexistente, o termoterapia preventiva transpupilar	—Tasa de preservación a 5 años ($p=0,02$): 81% -PTR 97% -PTR + termoterapia transpupilar —Supervivencia global: 126/151 (83,4%)
Marucci L 2006 ⁴³ N=31	Pacientes entre 45 y 84 años con tumores recurrentes, principalmente anteriores (64,5%) o tumores posteriores (35,5%)	—Tasa de recidiva local a 5 años: 31% —Supervivencia global a 5 años: 64%
Hamrouni Z 2005 ³⁸ N= 167	Pacientes entre 15 y 85 años con tumores localizados posteriormente (46,7%), en el ecuador (45,5%) o anteriormente 13 (7,8%)	—Tasa recidiva local: 6% —Supervivencia global a 10 años: 63,9%
Char DH 2003 ²⁶ N=56 (45 PTR + terapia láser / 11 PTR)	Melanomas de coroides con un desprendimiento exudativo de retina por lo menos del 15% del fondo de ojo. Sin tratamiento previo de tumor ocular	—No hubo diferencia en la pérdida de agudeza visual en control/ intervención
Desjardins L 2003 ¹⁷ N= 1.272 (926 PTR / 346 braquiterapia)	Pacientes entre 15-91 años, principalmente con tumores posteriores (52,6%), en el ecuador (43,6%) o anteriores (3,8%)	—Tasa de recidiva local ($p=0,74$): 4% -PTR 3,8% -braquiterapia —Supervivencia global ($p=0,05$): 77,1% -PTR 80,3% -braquiterapia
Spatola C 2003 ⁴⁴ N=30	Pacientes entre 32 y 81 años con estadios I-III, sin metástasis sistémicas, e indicaciones específicas para PTR (lesiones entre 5-25 mm de diámetro basal, sin exceder de 15 mm de espesor, ausencia de desprendimiento total de retina o glaucoma)	—Supervivencia global a 5 años: casi del 90%

Tabla 3. Resultados del tratamiento con PTR en melanoma de úvea		
Estudio	Población	Principales resultados
Intervención: PTR		
Kent D 1998 ⁴⁵ N=17	35 mujeres y 22 varones, con una edad media de 55 años con una mediana del diámetro del tumor de 9,6 mm y una mediana del grosor tumoral de 3,8 mm	—Agudeza visual: 1 mejorado, estable 12, se deterioró 4
Naeser P 1998 ³⁹ N=20	Pacientes entre 31 y 73 años	—Supervivencia global a 5 años: 64%

PTR: protonterapia.

Conclusiones

Al igual que en las conclusiones descritas en el informe previo de Manchón et al.¹ globalmente, parece que la radioterapia de protones, comparada con la braquiterapia o combinaciones con técnicas láser, presenta resultados similares en términos de eficacia. Además, en el informe previo se constataba que esta terapia presentaba ventajas en cuanto a la preservación de la vista, obviamente frente a la enucleación pero también frente a la radioterapia con fotones, y que según los resultados de un ECA reciente,²⁵ esta aumentaba todavía más al combinar la PTR con la termoterapia transpupilar.

Por último, cabe destacar que los controles locales conseguidos son remarcablemente consistentes entre los diferentes estudios, a pesar de la heterogeneidad de sus muestras.

3. Tumores de cabeza y cuello

La limitación de la técnica de la radioterapia convencional es la razón principal de su fracaso local, debido a que viene dificultado por la proximidad a órganos de riesgo. La PTR puede proporcionar una mejor distribución, en comparación con la radioterapia convencional, además de conseguir una alta conformidad y homogeneidad de irradiación.

Resultados

Todos los estudios localizados en las revisiones son series de casos retrospectivas. Los estudios incluyen pacientes con diagnósticos diferentes: neurinoma del acústico,^{46,47} neuroblastoma olfatorio,⁴⁸ melanoma del seno esfe-

noisal⁴⁹ y tumores malignos nasosinusuales.⁵⁰ Dos de las series presentaron resultados combinando PTR con fotones.^{51,52}

El control local a 5 años varió entre un 87 y un 98%, mientras que la supervivencia global varió entre un 39 y un 93% (tabla 4).

La invasión cerebral y la extensión de la cirugía previa fueron predictivas para disminuir la tasa de supervivencia global.^{49,50}

Tabla 4. Resultados del tratamiento con PTR en tumores de cabeza y cuello		
Estudio	Pacientes	Resultados principales
Intervención: PTR		
Truong M 2009 ⁴⁹ N=20	Pacientes con melanomas malignos primarios del seno esfenoidal recién diagnosticados y presentando ganglios negativos, sin antecedentes de terapia de radiación. Un 35% fueron sometidos a una resección parcial antes de PTR, y el restante 65% a biopsia sola	—Control local a 2 años: 86% —Supervivencia global a 2 años: 53%
Vernimmen F 2009 ⁴⁶ N=51	Pacientes con neuroma acústico a los cuales se les había indicado PTR por recidiva después de la cirugía (27%), inoperabilidad (2%), irresectabilidad (37%) o elección del paciente (34%). Cinco pacientes (10%) sufrían de neurofibromatosis tipo II	—Control local a 5 años: 98%
Resto VA 2008 ⁵⁰ N=102	Pacientes con tumores malignos nasosinusuales, con o sin cirugía (resección completa, resección parcial o biopsia)	—Control local a 5 años (p=0,32) Resección total: 95% Resección parcial: 82% Biopsia solo: 87% —Supervivencia global a 2 años (p=0,009): Resección total: 90% Resección parcial: 49% Biopsia solo: 39%
Nishimura H 2007 ⁴⁸ N=14	Pacientes con neuroblastoma olfatorio	—Supervivencia global a 5 años: 93%
Bush DA 2002 ⁴⁷ N=30	Pacientes entre 21 y 80 años con neuroma acústico, algunos con cirugía previa	—Ningún paciente demostró progresión de la enfermedad en imágenes de resonancia magnética —11 pacientes mostraron una regresión radiográfica

Tabla 4. Resultados del tratamiento con PTR en tumores de cabeza y cuello		
Estudio	Pacientes	Resultados principales
Intervención: PTR + Foton		
Weber D 2006 ⁵¹ N=36	Pacientes con tumores malignos nasales o paranasales primario avanzado o recurrente (estadios III o IV)	—Supervivencia global a 5 años: 80,8%
Pommier P 2006 ⁵³ N=23	Pacientes entre 25 y 66 años con diagnóstico reciente de carcinoma adenoideo quístico de la base del cráneo. Algunos con cirugía total, parcial o biopsia, y 1 paciente con quimioterapia	—Control local a 5 años: 93% —Supervivencia global a 5 años: 77%
Slater JD 2005 ⁵² N=29	Pacientes con estadios III-IV de cáncer de orofaringe (carcinomas de células escamosas o linfopitelioma de la orofaringe), sin cirugía previa, con excepción de la biopsia, ni quimioterapia, ni radiación anterior. Mayores de 18 años y sin evidencia de metástasis distantes	—Control local a 5 años: 88% —Supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 65%

PTR: protonterapia.

Conclusiones

Al igual que en el informe previo¹ se ha considerado que la heterogeneidad en el tipo de evidencia y en la baja calidad de los estudios publicados hasta el momento sobre la efectividad de la PTR, o de esta combinada con fotones, como parte del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello dificulta la definición de su papel.

4. Tumores de próstata

La radioterapia es un tratamiento ampliamente utilizado para el cáncer de próstata temprano. Sin embargo, el aumento en la dosis de irradiación puede causar complicaciones graves, sobre todo en órganos adyacentes como el recto. Debido a las características de los haces de protones, son posibles dosis más altas de radiación sin influir en los órganos adyacentes.

Durante la última década, la IMRT se ha convertido en la forma estándar de radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata. Los defensores de la PRT argumentan que las propiedades físicas de los protones pueden disminuir los efectos secundarios más comunes asociados como la toxicidad gastrointestinal o la genitourinaria. No obstante, la IMRT viene evidenciada con una literatura robusta donde se describe una excelente eficacia y baja toxicidad en el tratamiento del cáncer de

próstata, por lo que no están claros los beneficios significativos de la PTR frente a la IMRT.

Resultados

No se ha identificado ningún ECA que evalúe la contribución específica de la PTR en el tratamiento del cáncer de próstata, sin embargo, se han encontrado tres ECA que evalúan la escalada de dosis con PTR (uno de ellos con terapia combinada de protones y fotones),²¹⁻²³ tres estudios que comparan una cohorte de pacientes tratados con PTR con otras cohortes similares de pacientes tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT)^{19,20} o braquiterapia,¹⁸ y cinco series de casos.

En los ECA de escalada de dosis, se evidenciaron beneficios relativos al control local (alrededor del 50% para dosis convencionales y del 70% para dosis altas), y en el control del antígeno prostático específico a largo plazo, combinando o no la PTR con terapia de fotones.²¹⁻²³ Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia global y mayores dosis de protones representaron mayor tasa de toxicidad. Al comparar la PTR con la braquiterapia no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el control del antígeno prostático específico a largo plazo.¹⁸ Los niveles de toxicidad fueron similares para la PTR y la IMRT¹⁹ (tabla 5).

Tabla 5. Resultados del tratamiento con PTR en tumores de próstata		
Estudio	Pacientes	Resultados principales
Intervención: PTR		
Sheets NC 2012 ¹⁹ N = 1.368 (684 PTR + 684 IMRT)	Pacientes con estadios I-IV sin cánceres adicionales, enfermedad metastásica, radioterapia como tratamiento primario desde el primer año de diagnóstico Los pacientes que recibieron radiación en combinación con braquiterapia o prostatectomía fueron excluidos	—No diferencias significativas entre PTR/IMRT en incontinencia urinaria, disfunción eréctil, o fracturas de cadera
Yu JB 2012 ²⁰ N = 1.263 (421 PTR + 842 IMRT)	Pacientes entre 66 y 94 años y que recibieron PTR o IMRT como tratamiento primario	—No diferencias de toxicidad gastrointestinal ni a los 6 ni a los 12 meses, ni tampoco de genitourinaria a los 12 meses

Tabla 5. Resultados del tratamiento con PTR en tumores de próstata		
Estudio	Pacientes	Resultados principales
Intervención: PTR		
Jabbari S 2010 ¹⁸ N=206 braquiterapia y 195 PTR)	Pacientes con estadios clínicos Ib-IIb, valores de PSA en pretratamiento <15 ng/mL, no evidencia de enfermedad metastásica, y que no hayan recibido terapia neoadyuvante de privación de andrógeno	—SLFB 5 años: PTR: 91% Braquiterapia: 93%
Mendenhall 2010 ⁵⁴ N=211	Pacientes entre 41 y 88 años con cáncer de próstata de bajo, intermedio y alto riesgo, algunos habiendo recibido terapia de supresión androgénica	—Supervivencia global a 2 años: 96%
Mayahara H 2007 ⁵⁵ N=287	Pacientes con estadio histológicamente probado de cáncer de próstata T1-T4, sin evidencia de metástasis a los ganglios linfáticos de la pelvis o sitios distantes, sin antecedentes de resección transuretral de la próstata, sin prostatectomía radical, sin retención urinaria y sin irradiación pélvica o resección del cáncer rectal	—Mayor volumen blanco clínico (p=0,001) y uso de la terapia de supresión androgénica (p=0,017) se asociaron a la morbilidad genitourinaria aguda de grado 2-3
Dearnaley DP 2005 ²² N= 126 (64 Gy: 63, 74 Gy: 63)	Pacientes que no hayan sido tratados anteriormente con terapia de supresión androgénica anterior radioterapia pélvica. Pacientes con estadios I-III que fueran apropiados para el tratamiento con radioterapia pélvica.	—Control local a 5 años: 64 Gy: 59% 74 Gy: 71%
Hara 2004 ⁵⁶ N= 16	Pacientes entre 54 y 82 años con estadios I-II, y un 25% con terapia de supresión androgénica	—Ninguno de los pacientes mostró fracaso de antígeno prostático específico
Pollack A 2002 ²³ N=301 (70 Gy:150, 78 Gy: 151)	Pacientes con estadio I-III, libres de evidencia de metástasis y sin antecedentes de radioterapia pélvica, prostatectomía radical o ablación de andrógenos	—SLFB a 6 años (p=0,03): 70 Gy: 64% 78 Gy: 70%

Tabla 5. Resultados del tratamiento con PTR en tumores de próstata

Estudio	Pacientes	Resultados principales
Intervención: PTR+ fotón		
Zietman 2010 ²¹ N=391 (70,2 Gy: 196, 79,2 Gy: 195)	Pacientes con estadio Ib-IIb de cáncer de próstata y PSA sérico < 15 ng/ml y sin la administración de cualquier terapia neoadyuvante, hormonal concurrente, o adyuvante y sin evidencia de enfermedad metastásica	—Control local a 5 años (p<0,001): 70,2 Gy: 47,6% 79,2 Gy: 67,2% —Supervivencia global a 5 años (p=0,80): 70,2 Gy: 97% 79,2 Gy: 96% —SLFB a 5 años (p<0,001): 70,2 Gy: 61,4% 79,2 Gy: 80,4%
Slater 2004 ⁵⁷ N=1.255	Pacientes con cáncer de próstata localizado (estadios Ia-III), que no han recibido cirugía previa o terapia hormonal y sin evidencia de metástasis distantes Pueden tener o no fotón (grupos no separados)	—SLFB a 5 años: 75% —SLFB a 8 años: 73%
Gardner 2002 ⁵⁸ N=167	Pacientes con estadios III y IV de cáncer de próstata tratados con 50,4 Gy (protones y fotones)	—Toxicidad a largo plazo (15 años): Morbilidad genitourinaria de grado ≥2: 59% Hematuria de grado ≥2: 47% Hematuria grado ≥3: 8% Morbilidad gastrointestinal grado ≥2: 13%

IMRT: radioterapia de intensidad modulada, PSA: antígeno prostático específico; PTR: protonterapia; SLFB Supervivencia libre de fracaso bioquímico.

Conclusiones

La evidencia de mayor grado que existe, por el momento, es la aportada por los estudios de escalada de dosis o por estudios comparativos de cohortes históricas.

Por una parte, hay evidencia del beneficio en el control local o de la supervivencia libre de fracaso bioquímico con terapia de radiación intensificada por contribución de dosis altas de protones; y por otra, existe un moderado aumento de la toxicidad gastrointestinal causada por esta terapia en algunos estudios.

Además, igual que en el informe previo,¹ se ha hecho innegable la falta de evidencia científica sobre la eficacia clínica de la PTR en el tratamiento

del cáncer de próstata en cuanto a la supervivencia global, al compararlo con braquiterapia, IMRT o dosis altas de protones.

5. Tumores de pulmón de células no pequeñas

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección del cáncer localizado de pulmón de células no pequeñas. Sin embargo, debido a una variedad de factores como pueden ser enfermedades concomitantes, la edad, una función respiratoria deficiente o el rechazo del paciente, la cirugía no está indicada para una proporción considerable de pacientes con estadio I de tumor de pulmón de células no pequeñas. Para estos pacientes médicamente inoperables, la radioterapia convencional se usa con frecuencia, aunque el control tumoral sigue siendo pobre. La PTR puede potencialmente administrar una dosis más alta al tumor primario, lo que lleva a un mejor control local del tumor, mientras que simultáneamente disminuye el volumen irradiado y las dosis administradas a los órganos circundantes críticos, tales como el corazón, el esófago, la médula espinal o el mediastino.

Resultados

Solo se ha encontrado un estudio comparativo de tres series de casos²⁴ y una serie de casos retrospectiva en los cuales se tratan datos de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con estadio I.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de control local o supervivencia a 3 años en pacientes tratados con diferentes dosis de RTP o con iones de carbono.²⁴ Los resultados muestran que en el 97% y en el 82% de los pacientes en estadios tempranos de cáncer de pulmón tratados con radioterapia con protones se obtiene el control local del tumor a los 2 y 3 años, respectivamente. La supervivencia global de estos pacientes se sitúa entre el 75 y el 97,8% (a los 2 y 3 años, respectivamente) (tabla 6).

Los pacientes con adenocarcinoma tuvieron una mayor tasa de control local ($p=0,022$) que aquellos con carcinoma de células escamosas, pero no hubo diferencias en cuanto a supervivencia ($p=0,19$).²⁴ No se encontraron diferencias significativas entre los distintos estadios.^{24,59}

Tabla 6. Resultados del tratamiento con PTR en tumores de pulmón en células no pequeñas		
Estudio	Pacientes	Resultados principales
Intervención: PTR		
Iwata H 2010 ²⁴ N=80 (80 GyE: 20, 60 GyE: 37, carbono: 23)	Pacientes con estadios IA o IB, inoperabilidad o denegación de la resección quirúrgica, sin antecedentes de cáncer de pulmón anterior; sin radioterapia torácica previa o la quimioterapia	—Control local a 3 años (p>0,05): 83% (80 GyE) 81% (60 GyE) 86% carbono —Supervivencia global a 3 años (p>0,05): 90% (80 GyE) 61% (60 GyE) 86% (carbono)
Nakayama H 2010 ⁵⁹ N=55	Pacientes entre 52 y 86 años médicamente inoperables	—Control local a 2 años: 97,0% —Supervivencia global a 2 años: 97,8%

PTR: protonterapia.

Conclusiones

Al igual que en el informe previo,¹ se ha encontrado que la evidencia referente a la eficacia de la radioterapia con protones publicada hasta el momento es escasa y de baja calidad. En el informe previo se comentaba, además, que, a pesar de ello, los resultados aportados parecían mejorar los de la terapia habitual con fotones, sobre todo en cuanto a la toxicidad.

Tanto en el informe previo¹ como en las revisiones^{60,61} localizadas se comenta la poca disponibilidad de datos clínicos, en términos de número de instituciones involucradas, número de pacientes tratados y la calidad de los estudios (p.ej. falta de ensayos clínicos aleatorizados que comparen esta terapia con la terapia de fotones), por lo que es imposible extraer conclusiones firmes sobre su eficacia. Sin embargo, se observan datos prometedores en pacientes inoperables con estadio temprano (I) al presentar resultados favorables y baja toxicidad.

6. Tumores óseos de la base del cráneo

Las estrategias preferidas para el tratamiento de cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo o del raquis son la cirugía radical o resección definitiva máxima seguida de radioterapia postoperatoria. La radioterapia convencio-

nal con fotones en dosis inferiores a 50-55 Gy no proporciona altas tasas de control local, ya que estos tumores son considerados radiorresistentes y requieren dosis superiores a 60 Gy. Sin embargo, estos niveles de dosis no pueden suministrarse de manera segura, puesto que exceden la tolerancia de la mayoría de las estructuras radiosensibles críticas vecinas, especialmente el tallo cerebral y la vía óptica. La PTR se caracteriza por un rango bien definido de penetración y por la posibilidad de administración de dosis altas en zonas restringidas, mientras que en las estructuras adyacentes se reduce la dosis por debajo de los niveles tolerables.

Resultados

En esta actualización no se ha identificado ningún ECA nuevo que compare la eficacia clínica y/o la toxicidad de la PTR con la de fotones en el tratamiento de cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo o del raquis. Todas las series combinan la PTR con la terapia de fotones.

Las tasas de control local a 5 años obtenidas en las diferentes series se sitúan entre el 46 y el 99% y valores inferiores en pacientes con cordoma que en pacientes con condrosarcoma. La supervivencia global a los 5 años fue del 62-67% en los cordomas y de alrededor del 91% en los condrosomas (tabla 7).

El análisis univariante reveló que la compresión del tronco cerebral por tumor ($p=0,007$) y el volumen del tumor macroscópico >25 ml ($p=0,03$) se asociaron con una disminución de las tasas control local.⁶² En el análisis multivariado, solo la edad (≤ 52 años) resultó un factor pronóstico del control local.⁶³

En ninguno de los estudios se encontró toxicidad aguda de grado 3 o superior. La toxicidad aguda a largo plazo consistió en: neuropatía óptica unilateral, necrosis del sistema nervioso central, retinopatía, ulceración oral, deterioro oculomotor, pérdida bilateral de la visión, representando solo el 2,5% del total de pacientes encontrados en las series.

Tabla 7. Resultados del tratamiento con PTR en tumores óseos de la base del cráneo		
Estudio	Pacientes	Resultados principales
Intervención: PTR+fotón		
Ares C 2009 ⁶² N=64: (42 cordoma y 22 condrosarcoma)	Pacientes entre 12 y 74 años con cordomas o condrosarcomas. Algunos con cirugías adicionales (enfermedad recurrente)	—Control local a 5 años: Cordoma: 81% Condrosarcoma: 94% —Supervivencia global a 5 años: Cordoma: 62% Condrosarcoma: 91%

Tabla 7. Resultados del tratamiento con PTR en tumores óseos de la base del cráneo

Estudio	Pacientes	Resultados principales
Intervención: PTR+foton		
Igaki H 2004 ⁶⁴ N = 13 cordomas	Pacientes entre 14 y 74 años con cordoma que fueron considerados inapropiados para la cirugía radical definitiva, ya sea por la proximidad del tumor a estructuras críticas o por su rechazo de la cirugía radical, y sin metástasis. Algunos con recurrencia	—Control local a 5 años: 46,0% —Supervivencia global a 5 años: 66,7%
Noël G 2003 ⁶⁵ N=67: (49 cordomas y 18 condrosarcomas)	Pacientes entre 14 y 85 años con cordomas y condrosarcomas. Algunos con cirugía total, parcial o biopsia	—Control local a 3 años: Cordomas: 71% Condrosarcomas: 85% —Supervivencia global a 3 años: Cordomas: 88% Condrosarcomas: 75%
Rosenberg 1999 ⁶⁶ N=200 condrosarcomas	Pacientes entre 10 y 79 años con condrosarcomas y estadios I-II. La mayoría con síntomas relacionados con el sistema nervioso central y algunos con cirugía total, parcial o biopsia	—Control local a 5 años: 99%

PTR: protonterapia.

Conclusiones

En el informe de Manchón et al.¹ se localizó un ECA de escalada de dosis⁶ donde el control local a 5 años obtenido con radioterapia de alta intensidad con protones en pacientes con cordoma de la base del cráneo o del raquis era superior al obtenido con radioterapia con fotones en dosis convencionales, mientras que para pacientes con condrosarcomas de la base del cráneo o del raquis, la PTR no parecía mejorar los resultados obtenidos con la radioterapia convencional. Además, se debe considerar que estos tumores son relativamente radorresistentes y, por lo tanto, necesitan dosis superiores a 60 Gy para obtener un control local máximo.⁶⁷

Aunque la evidencia referente a la eficacia de la PTR encontrada es de baja calidad y dificulta la definición de indicaciones para el tratamiento de cordomas y condrosomas, la mayoría de autores de las revisiones estudiadas consideran la radioterapia posquirúrgica a altas dosis con protones como el tratamiento de elección para cordomas y condrosarcomas.

7. Tumores pediátricos

La administración de radioterapia es común en tratamiento/manejo de los cánceres infantiles, como en tumores del sistema nervioso central o sarcomas de tejidos blandos. Aunque la supervivencia puede llegar a tasas del 60-70%, esta viene acompañada de una morbilidad significativa relacionada con el tratamiento, tales como déficit cognitivo, discapacidad auditiva, disfunciones endocrinas, renales y gonadales, o tumores malignos secundarios debido a la expectativa de vida de estos pacientes y a la fase del desarrollo biológico en que se produce la enfermedad y el tratamiento. La terapia de protones puede ser una alternativa a la radioterapia de fotones debido a que reduce el volumen de tejidos sanos irradiados, en comparación con las técnicas avanzadas de fotones, disminuyendo, por lo tanto, los efectos indeseados.

Resultados

Entre los estudios que abordan la PTR incluidos en las diversas revisiones, se encuentra un estudio con casos infantiles y controles adultos.²⁷ La mayoría, sin embargo, se basan en datos de series de pacientes pediátricos tratados con PTR sola⁶⁸⁻⁷¹ o terapia combinada de protones y fotones.^{72,73}

En la serie de Boskos et al.,⁷² que es la más amplia, con 24 pacientes con tumores de la base del meningioma, la tasa de control local a los 8 años obtenida con PTR combinada con fotones es del 46,7% y la supervivencia global a 8 años es del 42,6%, la cual se asoció con la dosis total (tabla 8).

La resección quirúrgica subtotal se asoció significativamente con un peor control local del ependimioma ($p=0,016$).⁶⁹

En general, el tratamiento fue bien tolerado con leves efectos secundarios agudos.⁷¹ La toxicidad aguda de grado 3 o 4 se produjo con efectos secundarios en la médula ósea.⁷⁰ Las complicaciones a largo plazo incluyeron panhipopituitarismo recién diagnosticado, un accidente cerebrovascular del que el paciente se recuperó totalmente, un meningioma fuera del campo de protones en un paciente que recibió radioterapia previa⁷¹ y necrosis por radiación.⁷² Por último, un niño mostró dificultades de aprendizaje y retraso leve, comparable con su estado prerradioterapéutico.⁷³

Tabla 8. Resultados del tratamiento con PTR en tumores pediátricos		
Estudio	Pacientes	Principales resultados
Intervención: PTR		
Vavvas D 2010 ²⁷ N=68 (17 casos infantiles + 51 controles adulto)	Casos: pacientes de ≤ 20 años con melanoma unilateral del cuerpo ciliar y/o de coroides	— Muerte metastásica: Casos: 0 Controles: 7/50
Winkfield K 2009 ⁶⁸ N= 17/24	Pacientes entre 3 y 14 años con craneofaringioma comprobado por biopsia y que se habían sometido a una intervención quirúrgica	— Con una mediana de seguimiento de 40,5 meses no hubo fallas locales
Macdonald SM 2008 ⁶⁹ N= 17	Pacientes entre 13 meses y 12,8 años con estadios II-III de ependimoma del sistema nervioso central supratentoriales e infratentoriales Algunos pacientes con resección total o subtotal del tumor antes de la radioterapia y 4 pacientes recibieron quimioterapia	— Control local a 26 meses: 86% — Supervivencia global a 26 meses: 89%
Timmermann et al. 2007 ⁷⁰ N= 16	Pacientes menores de 21 años con tumores inoperables malignos de partes blandas en la región de la cabeza y el cuello, la columna vertebral y la pelvis en estadios I-IV Catorce niños recibieron quimioterapia antes y durante la PTR	— Control local a 18 meses: 75% — Supervivencia a 2 años: 69,3%
Luu et al. 2006 ⁷¹ N= 16	Pacientes entre 7 y 34 años con craneofaringioma y con al menos una resección tumoral	— Buen control local en 14/15 pacientes — Supervivencia global en 12/15 pacientes
Intervención: PTR+foton		
Boskos et al. 2009 ⁷² N= 24	Pacientes con meningioma (atípico o maligno) postoperativo (total o subtotal)	— Control local a 8 años: 46,7% — Supervivencia global a 8 años: 42,6%
Fitzek M, 2006 ⁷³ N= 15: 5 niños y 10 adultos	Pacientes con craneofaringioma que no hayan recibido radioterapia previa, tratados con PTR después de la recidiva documentada después de la cirugía inicial o después de la resección subtotal o biopsia	— Control local a 10 años: 93% — Supervivencia global a 10 años: 72%

PTR: protonterapia.

Conclusiones

En el informe previo¹ se ilustraba que para la mayor parte de los autores de las revisiones incluidas, la indicación de PTR en pacientes pediátricos estaba justificada por el menor depósito de radiación en tejido sano comparado con la radioterapia con fotones. Aunque encontraron evidencia de menor radiación de tejido sano de la PTR comparada con la radioterapia con fotones, no existía ningún estudio publicado con un seguimiento suficientemente largo como para evaluar la toxicidad a largo plazo de la terapia con protones en el tratamiento de pacientes pediátricos. Por lo tanto, el beneficio potencial para reducir los efectos secundarios a largo plazo requiere estudios en profundidad de grandes cohortes de niños y seguimientos más prolongados.

8. Otros tumores

Se ha estudiado la efectividad de la PTR en otras localizaciones anatómicas de tumores que las incluidas en este estudio como serían la esofágica, del tejido conectivo, glioma, otros tumores oculares (hemangioma coroideo, melanoma del iris o, de manera más controvertida, en la degeneración macular). También se han estudiado combinaciones de tumores como tumores del cerebro o tumores de cabeza y cuello y tumores óseos de la base del cráneo estudiados conjuntamente.

Sin embargo, los autores de las revisiones incluidas en este estudio las consideran marginales, ya que la poca evidencia disponible no permite definir claramente su papel.

Consideraciones finales

La evidencia clínica actual en relación con el tratamiento con PTR se basa mayoritariamente en estudios de series de casos, sobre todo retrospectivas. La falta de ensayos clínicos bien diseñados que comparen los beneficios de los protones con tratamientos alternativos, básicamente la radioterapia con fotones, no permite establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad clínica global de este tratamiento.

A pesar de ello, en algunos casos, los estudios clínicos sugieren un aumento de la seguridad y la eficacia mediante el uso de PTR 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 con estadios tempranos. La radiación más precisa y concentrada en el tumor y la menor irradiación de los tejidos sanos respecto a la radioterapia convencional son las ventajas más relevantes de la RTP. Sin embargo, existe incertidumbre con respecto a estas estimaciones debido a sesgos metodológicos y de diseño.

En cuanto a los tumores pediátricos, la indicación de PTR en pacientes pediátricos se justifica por el menor depósito de radiación en tejido sano comparado con la radioterapia con fotones y la consiguiente reducción de efectos adversos a largo plazo. No obstante, la falta de estudios con seguimientos suficientemente largos no permite evaluar la toxicidad de la PTR a largo plazo en este tipo de pacientes.

Por último, la calidad de los estudios publicados hasta el momento sobre la efectividad de la PTR como parte del tratamiento en otro tipo de tumores, como en el caso de los carcinomas hepatocelulares, los tumores de cabeza y cuello, o tumores de próstata, dificulta la definición de su papel.

La estimación de la demanda potencial es diferente según las fuentes de información. Esta es superior cuando se utilizan datos sobre incidencia de los tumores que datos obtenidos a partir de las estimaciones de la demanda realizada por diferentes países europeos. No obstante, parece razonable situarla alrededor de los 1.000-1.500 casos anuales para toda España.

La PTR es una tecnología con elevados costes de infraestructura y operativos. Los primeros se sitúan alrededor de los 120 a 158 millones de euros, aunque puede descender dadas las innovaciones tecnológicas. El coste por tratamiento varía según el centro, el tipo de tumor y el régimen de fraccionamiento. En el estudio sobre los costes de la protonterapia realizado en Holanda, el coste por fracción para la terapia de protones, la de fotones y la combinada resultaba en una media de 743, 233 y 1.128 euros, respectivamente. Se estima que el tratamiento con protones es 2,5 veces superior al trata-

miento con fotones y que el coste por fracción es 3,2 veces superior con protones respecto a los fotones.

Desde el punto de vista del conocimiento clínico, y también económico, la instalación de un centro con protones debería llevar asociado el requerimiento de generar evidencia científica mediante estudios adecuados.

Anexos

Anexo 1. Difusión mundial de la PTR

Tabla 1. Difusión de la protonterapia por países y centros activos*		
País	Inicio tratamiento	Pacientes tratados (2012)
Europa		
Rusia	1969	4.246 ¹
Rusia	1975	1.386
Suiza	1996	1.409
Suecia	1989	1.185 ²
Inglaterra	1989	2.297
Francia	1991	4.692 ²
Francia	1991	5.634
Alemania	1998	2.084
Rusia	1999	922
Italia	2002	293
Alemania	2009	1.377
Alemania	2009	252
Polonia	2011	11 ²
Italia	2011	53
Republica Checa	2012	1
<i>Total pacientes Europa</i>		<i>25.842</i>
América		
CA, EE.UU.	1990	15.000 ²
CA, EE.UU.	1994	1.515
Canadá	1995	170
MA, EE.UU.	2001	5.562 ²
IN, EE.UU.	2004	1.688
TX, EE.UU.	2006	3.400
FL, EE.UU.	2006	3.461 ²
OK, EE.UU.	2009	623 ²
PA, EE.UU.	2010	1.100

Tabla 1. Difusión de la protonterapia por países y centros activos*		
País	Inicio tratamiento	Pacientes tratados (2012)
IL, EE.UU.	2010	367 ²
VA, EE.UU.	2010	no data
NY, EE.UU.	2012	15
<i>Total pacientes América</i>		<i>58.743</i>
Asia		
Japón	1998	772 ¹
Japón	2001	3.198 ²
Japón	2001	2.516
Japón	2003	1.175 ²
China	2004	1.078
Corea del Sur	2007	1.041
Japón	2008	1.378 ²
Japón	2011	180 ²
<i>Total pacientes Asia</i>		<i>11.288</i>
África		
Sudáfrica	1993	521 ²
TOTAL	26	95.873

Fuente: PTCOG: Centros operativos <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html> (consultada el 10/2/2013).

* Se han excluido los centros de iones de C. 1 datos hasta 2010, 2 datos hasta 2011.

Anexo 2. Demanda de tratamientos de PTR en Cataluña

Tabla 2. Tratamientos de PTR en Cataluña entre 2008 y 2012		
Diagnóstico	Nuevos tratamientos	Visitas de control
Condroma de base de cráneo	0	5
Condroma de condroide	0	1
Condrosarcoma	0	1
Condrosarcoma de base de cráneo	0	8
Condrosarcoma de clivus	0	3
Condrosarcoma esfeno-clival izquierdo	0	1
Condrosarcoma G2 paravertebral	1	0
Cordoma	2	1
Cordoma C3	1	0
Cordoma cervical	1	0
Cordoma de base de cráneo	0	3
Cordoma de clivus	8	20
Cordoma de clivus condroide	0	2
Cordoma de condroide	0	3
Cordoma de sacro	1	1
Ependinoma anaplásico supratentorial	1	0
Ependinoma de fosa posterior	1	0
Ependinoma anaplásico	1	0
Ependinoma anaplásico de fosa superior	1	0
Ependinoma anaplásico de grado III	1	0
Rabdomiosarcoma orbitario (recidiva)	1	0
Retinoblastoma	0	2
Schwanoma	1	0
Tumor de clivus	1	1
Tumor de fosa posterior	1	0

Tabla 2. Tratamientos de PTR en Cataluña entre 2008 y 2012		
Diagnóstico	Nuevos tratamientos	Visitas de control
Tumor fosa posterior con hidrocefalia obstructiva	1	0
TOTAL	24	52

Fuente: CASCIPE 2013.

Anexo 3. Estimación de la demanda de tratamientos de PTR en España

En este informe se plantea la estimación de la demanda de PTR teniendo en cuenta: 1) la incidencia de los tumores tratados con PTR a partir de referencias bibliográficas, 2) la demanda estimada en otros países como Bélgica, Holanda, Suecia, Italia y Gran Bretaña.

En aquellos tumores en los que la incidencia se define con un rango se ha calculado el número de casos para los dos valores del mismo. Así, la demanda de PTR se situaría entre 1.821,5 y 2.457,8 casos nuevos anuales. Cabe destacar que estos valores están sobrestimados, puesto que el cálculo se ha realizado a partir de la incidencia global y se desconoce el porcentaje de casos en los que la PTR estaría indicada.

Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica de 2010,⁷⁴ cada año se diagnostican en España alrededor de 900 nuevos casos de cáncer infantil (0-14 años). Siguen un tratamiento de radioterapia, 350 casos nuevos, mientras que 250 casos más provienen de reirradiaciones, de los cuales una parte serían tributarios de PTR.

En el informe del Reino Unido⁷⁶ sobre el tratamiento de PTR en cáncer, se estima que el número de adultos y pacientes pediátricos oncológicos para los que la PTR proporcionaría mejores resultados en comparación con la terapia convencional con fotones sería de 23 pacientes al año por millón de población. Esto, en España, representaría alrededor de mil tratamientos anuales.

Tabla 3. Estimación de la demanda de PTR a partir de la incidencia		
Tumor	Incidencia Anual/100.000	Total casos*
Melanoma uveal	0,1	46,1
	0,43	198,3
Condroma	0,1	46,1
Neurinoma del acústico	1	461,1
Neuroblastoma olfatorio	2	922,2
Tumores malignos nasales y senos paranasales	0,2	92,2
Craniofaringioma pediátrico	0,05	23,2
	0,2	92,3
Ependimoma pediátrico	0,5	230,6
	1,4	645,6

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

* Censo población 2011 (www.ine.es, consultado el 30/06/2013).

A partir de la nota informativa elaborada por AETMIS{25796} que incluye estimaciones sobre la demanda de PTR de Bélgica, Holanda, Suecia, Italia y Gran Bretaña, se ha estimado la demanda para España. En la tabla 3 se estima la demanda de PTR para España según las tasas de demanda de los países indicados. Se incluyen dos escenarios de demanda: 1) el primero corresponde a las indicaciones actualmente aceptadas y con cobertura, y 2) el segundo incluye el escenario 1 y las potenciales indicaciones referidas por cada uno de los países.

Tabla 4. Estimación de la demanda de PTR en España según tasa de demanda de países europeos		
País europeo*	Escenario 1 Total casos estimados**	Escenario 2 Total casos estimados**
Bélgica	198,3	424,3
Holanda	691,7	19.830,2
Suecia	332,0-410,4	2.969,9-4.408,8
Italia	765,5	11.483,1
Gran Bretaña	691,7	

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

* Ver tabla 5 al final del Anexo 3.

* Censo población 2011 (www.ine.es, consultado el 30(06/2013).

El número de casos totales del escenario 1 corresponden a las indicaciones de PTR aceptadas, como el melanoma intraocular, el condroma y condrosarcoma, meduloblastoma o meningioma. Hay diferencias importantes entre países en cuanto a las tasas que utilizan para estimar la demanda relacionadas principalmente con las indicaciones que incluyen en su cobertura. El escenario 2 contiene, además de las indicaciones del escenario 1, las indicaciones potenciales. Estas indicaciones son muy diferentes entre países. Mientras que en Bélgica hace referencia a una indicación genérica de tumores raros en los que se puedan afectar estructuras subyacentes, en Italia se incluyen como indicaciones potenciales el cáncer de próstata, el de pulmón y de vesícula, principalmente (tabla 5).

Tabla 5. Listado de indicaciones y cálculo de la demanda de PTR por países

Centre federal d'expertise de santé (Bélgica)
Indicaciones con cobertura Melanoma de úvea cercano al disco óptico o a la fovea o con un espesor superior a 5 mm Condromas no operables de la base del cráneo, de la médula dorsal y del sacro Condrosarcomas de la base del cráneo Indicaciones futuras Tumores raros particularmente en un número reducido de pacientes cuando el tratamiento convencional puede afectar a estructuras subyacentes frágiles Cálculo de la demanda A partir de la incidencia de los cánceres con indicación para el año 2003 y la población de 10,4 millones: —4,3 casos por millón (45 casos) —9,2 casos por millón (92 casos) considerando futuras indicaciones
Health Council of Netherlands (Holanda)
Melanomas intraoculares (otros tumores oculares cuyo tratamiento pueda comprometer estructuras anatómicas frágiles) Tumores de la base de cráneo o paraespinales (principalmente condromas o condrosarcomas) Meduloblastomas Otros tumores cerebrales pediátricos raros Cálculo de la demanda. Para el año 2008 y la población de 16,8 millones de habitantes, se estimó: —15 casos por millón (225 casos) —430 casos por millón (indicaciones teóricas para evitar cánceres radioinducidos, sin evidencia)
Suecia
Indicaciones con cobertura Melanomas intraoculares Condromas y condrosarcomas de base de cráneo Meningiomas Indicaciones potenciales Malformaciones arteriovenosas de vasos cerebrales de tamaño superior a 10 cm ² Reirradiaciones Cánceres pediátricos Adenomas hipofisarios Cánceres ORL, nasales y de senos Sarcomas de base de cráneo, de la órbita y de la médula dorsal Cálculo de la demanda Para el año 2005 y población de 9 millones habitantes, se estimó: —7,2 a 8,9 por millón —64,4 a 95,6 por millón considerando indicaciones potenciales —227 por millón incluidos los casos anteriores y otros cánceres como pulmón (representaría entre el 14 y 16% de los pacientes tratados con radioterapia)

Tabla 5. Listado de indicaciones y cálculo de la demanda de PTR por países

Association italienne de radio-oncologie (AIRO) (Italia)
Indicaciones con cobertura Melanomas de úvea Condromas de base de cráneo y columna Condrosarcomas de la base de cráneo y paraespinales Meningiomas de la base del cráneo Tumores paraespinales Schwanomas de los nervios craneales Adenomas hipofisarios Indicaciones potenciales Tumores de cabeza y de cuello Cáncer de pulmón Cáncer de próstata Cáncer de vesícula y de hígado Cálculo de la demanda Para el año 2003 revisado y población de 58 millones habitantes, se estimó: — 16,6 por millón — 249 por millón considerando indicaciones potenciales
Gran Bretaña
Indicaciones altamente prioritarias Proximidad a órganos radiosensibles o responsables del crecimiento, riesgo para la visión, retraso mental, cánceres secundarios Adultos Condromas de raquis y de la base de cráneo Condrosarcoma de la base de cráneo Melanoma de la corioidea Tumores craneoespinales sin otra precisión Sarcomas medulares y paraespinales de tejido óseo y blando Tumores órbitas y glándulas lacrimales Indicaciones fuertes Distribución superior de dosis y reducción del riesgo en tejidos normales críticos. Estas indicaciones incluyeron la tasa de 15 pacientes por año

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

Anexo 4. Tablas de resultados por patología

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Carcinoma hepatocelular								
Sugahara S 2010 ²⁸	N=22 Edad: 64 (45-90)	13,4 meses (1,5-85)	Estadios I-III Diámetro máximo del tumor (cm): 11 (10-14)	PTR: Tumores adyacentes a las fisuras hepáticas: 72,6 GyE x 22 fracciones tumores adyacentes al tracto digestivo: 74 GyE x 37 fracciones tumores adyacentes al tracto digestivo – curación paliativa: 50-60 GyE x 25-30 fracciones	Posibilidad de quimioembolización transarterial; infusión arterial hepática; inyección percutánea de etanol o quimioterapia oral	- Control local a 2 años: 87% (IC 95%, 65-100%) - Supervivencia global a 2 años: 36% (IC 95%, 15-56%) - La edad, el Child-Pugh clase, uso de más de una modalidad de tratamiento, tamaño del tumor o número de tumores no afectó las tasas de supervivencia	Solo toxicidad aguda de grado leve (1-2) No toxicidad a largo plazo ≥ grado 3	
Fukumitsu 2009 ²⁹ Serie de casos prospectiva Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki (Japón)	N=51 Edad: <70: 27 (52,9) ≥70: 24 (47,1) Pacientes con estadios I-III con un diámetro tumoral máximo de ≤10 cm, localizado ≥2 cm de distancia de la porta del hígado o del tracto digestivo	34 meses (1-76)	Estadios I-III Número de tumores solitarios: 31 (60,8) Múltiples: 20 (39,2) Mediana diámetro máximo del tumor: 2,8 cm (0,8-9,3)	PTR: 66 GyE x 6,6 GyE fracciones	33 pacientes con pretratamiento (infusión arterial transcáteter; embolización arterial transcáteter; terapia de inyección percutánea de etanol, ablación por radiofrecuencia, intra arterial; terapia de haz de protones)	- Control local a 3 años: 94,5% - Control local a 5 años: 87,8% - Supervivencia global a 3 años: 49,2% - Supervivencia global a 5 años: 38,7% - No se identificaron factores pronósticos de supervivencia en los análisis uni o multivariado	Toxicidad a largo plazo incluyen fractura de costilla en 3 pacientes y neumonitis por radiación (grado 3) en la base del pulmón derecho en 1 paciente	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Nakayama H 2009 ³⁰ Serie de casos retrospectiva Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki (Japón)	N=318 Edad: 69±9,5 Pacientes con estadios I-III, no aptos para la cirugía o considerados difíciles de controlar con tratamientos no quirúrgicos	19,3 meses (1,2-63,6)	Estadios I-III	PTR: tumores dentro de 2 cm del órgano digestivo: 77,0 GyE x 35 fracciones (66 pacientes) tumores dentro de 2 cm de la vena porta: 72,6 GyE x 22 fracciones (85 pacientes) tumores periféricos (>2 cm del tracto gastrointestinal o la porta del hígado): 66,0 GyE x 10 fracciones (104 pacientes)	No	- Supervivencia global a 3 años: 64,7% (IC 95%, 56,6-72,9%) - Supervivencia global a 5 años: 44,6% (IC 95%, 29,7-59,5%)	4 pacientes desarrollaron toxicidades gastrointestinales (grado 2 o 3) 3 pacientes con fracturas síntomáticas en la costilla Toxicidades hematológicas de grado 3 o superior en 6 pacientes	
Mizumoto M 2008 ³⁴ Serie de casos prospectiva Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki (Japón)	N=63 Edad: 69 (47-83) Pacientes sin extensión tumoral fuera del volumen blanco, puntuación de Child-Pugh de ≤10 y sin metástasis extrahepáticas	-	Estadios I-III Diámetro máximo del tumor: 43 mm (10-130)	PTR: 72,6 GyE x 22 fracciones	No	- Control local a 2 años: 93,8% (IC 95%, 85-100) - Control local a 3 años: 86,0% (IC95%, 69-100) - Supervivencia global a 2 años: 57,0% (IC 95%, 43-71) - Supervivencia global a 3 años: 45,1% (IC 95%, 29-61) - La edad, el sexo, el diámetro máximo del tumor, el estado funcional, o la presencia o ausencia de invasión vascular macroscópica no alteraron significativamente el pronóstico	Toxicidad aguda leve: Grado 1: 30 pacientes Grado 2: 5 pacientes 3 pacientes experimentaron toxicidad hematológica Ningún paciente tuvo toxicidades a largo plazo de grado ≥3	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Hata M 2007 ³¹ Serie de casos retrospectiva Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki (Japón)	N=21 Edad: 81 (80-85) Pacientes de ≥80 años con estadios I o IIa	16 meses (6-49)	Estadios I-III Diámetro máximo del tumor (mm): 40 (10-135)	PTR: 10 pacientes con tumores en las regiones periféricas del hígado: 60 Gy x 10 fracciones 5 pacientes con tumores en las regiones centrales del hígado: 66 Gy x 22 fracciones 6 pacientes con tumores adyacentes al tracto digestivo, y distancia más corta entre tracto digestivo y tumores de <2 cm): 70 Gy x 35 fracciones	No	- Desaparición completa del tumor: 11 pacientes - Respuesta parcial (reducción >50% del volumen tumoral): 8 pacientes - Ningún cambio: 2 pacientes - Supervivencia global a 3 años: 62%	Las reacciones agudas fueron transitorias, fácilmente manejables, y no causaron interrupción del tratamiento No hubo toxicidades a largo plazo asociadas al tratamiento. La función hepática de los pacientes se conservó bien y no hubo deterioro de Child-Pugh a los 6 meses de la irradiación	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Hashimoto T 2006 ³³ Serie de casos retrospectiva Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki (Japón)	N=27 Edad: 40-49: 2 50-59: 7 60-69: 12 70-79: 4 80-89: 2 Pacientes con tumores inoperables atribuibles a coexistencia de cirrosis avanzada u otras enfermedades intercurrentes, o considerados difíciles de controlar con tratamientos no quirúrgicos (p.ej. quimioembolización transarterial, inyección percutánea de etanol...)	62,2 meses (8,6-148,5)	Diámetro máximo del tumor: 30 mm (8-50)	PTR (± fotones 1 paciente) Rango 40-83 Gy (fracciones 8-26)	Posibilidad de radioterapia con fotones Posibilidad de quimioembolización transarterial, inyección percutánea de etanol, embolización arterial transcatéter, ablación por radiofrecuencia	- Control local a 5 años: 87,8%. - Supervivencia global a 5 años: 55,6%	5 pacientes presentaron toxicidades relacionadas con el tratamiento de grado 3 o superior	
Kawashima M 2005 ³² Serie de casos prospectiva Sumitomo Heavy Industries Ltd, Tokio (Japón)	N=30 Edad: 70 (48-87) Pacientes con estadios I-III, tumores solitarios uni o bidimensionalmente medibles de ≤10 cm, sin antecedentes de radioterapia en área abdominal, ni tratamiento concomitante (p.ej. quimioembolización transarterial, ablación local, o quimioterapia sistémica)	31 meses (16-54)	Estadios I-III Diámetro máximo tamaño tumor (mm): 45 (25-82)	PTR: 76 GyE x 3,8-GyE fracciones	No	- Tasa local libre de progresión a 2 años: 96% (IC 95%, 88-100%) - Supervivencia global a 2 años: 66% (IC 95%, 48-84%) - Supervivencia global a 3 años: 62% (IC95%, 44-80%)	Eventos adversos durante los primeros 90 días de grado 3 en 12 pacientes. Desarrollo de la insuficiencia hepática a largo plazo: 8 pacientes No toxicidad gastrointestinal o pulmonar de grado 2 o superior	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Bush DA 2004 ³⁵ Serie de casos prospectiva Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, California (EEUU)	N = 34 Edad: 65 (47-86) Pacientes con niveles elevados de -fetoproteína e historia o evidencia de cirrosis, en estadios I-II. Se incluyeron de grado IV si no había evidencia de enfermedad extendida más allá del hígado	20 meses (mínimo de 6 meses)	Estadios I-III. Estadio IV se incluyeron si no había evidencia de enfermedad extendida más allá del hígado Media tamaño tumor : 5,7 cm (1,5-10 cm)	PTR: 63 CGE x 15 fracciones	No	- Control local a 2 años: 75% - Supervivencia global a 2 años: 55%	Toxicidad aguda leve en 60% pacientes	
Melanoma de úvea								

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Caujolle J 2010 ³⁸ Serie de casos retrospectiva Niza (Francia)	N=886 Edad: 63,12 (14,7-92,7) Pacientes entre 14 y 92 años con estadios I-III, y melanomas situados detrás de la línea ecuatorial (48,6%), en el ecuador (35,9%), o anterior (cuerpo ciliar) (15,5%)	63,7 meses (6-185)	Anterior (cuerpo ciliar): 137 (15,46%) Ecuador: 318 (35,89%) Posterior: 431 (48,64%) I: 39 (4,4%) II: 420 (47,40%) III: 409 (46,16%) IV: 18 (2,03%) Mediana diámetro del tumor (mm) 15,7 (4,4-26,9)	PTR: 60 cobalto Gy x 4 días consecutivos	No	- Control local a 5 años: 93,9% con tasas de conservación ocular de 91,1% a 5 años y 87,3% a 10 años - Supervivencia global a 5 años: 79,4% (IC 95% 76,2-82,6) - Supervivencia global a 10 años: 64,1% (IC 95% 59,5-69,0) - Supervivencia global a 15 años: 54,2% (IC 95% 48,3-60,9) - Edad en la primera consulta (p<0,0001) y relación volumen tumor y volumen globo ocular (p<0,0001) son dos factores independientes que explican la supervivencia global - Agudeza visual se mantuvo estable en 18,36% de los pacientes, se redujo en 66% de los pacientes, y mejoró en 15,55% de los pacientes - Los factores pronósticos de pobres resultados de agudeza visual fueron la proximidad del tumor al disco óptico o de la mácula, muy baja agudeza visual inicial, y áreas de la retina y la mácula recibiendo 50% de la dosis total	69 (7,79%) pacientes tuvieron enucleación Complicaciones oculares principales: catarata (31,67%) glaucoma (17%) retinopatía de radiación (27,54%) neuropatía radiación (7,79%)	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Aziz S 2009 ⁴⁰ Serie de casos retrospectiva Clatterbridge (Reino Unido)	N = 76 Edad: 64 (29-88) Pacientes entre 29 y 88 años con lesiones no adecuados a tratamientos alternativos, o con fracaso del tratamiento previo (melanoma de coroides), o con tumores de iris-cuerpo ciliar	38,8 meses (3-122)	60 con diagnóstico clínico de melanoma de coroides y 6 con melanoma del iris/cuerpo ciliar Mediana diámetro del tumor 11,7 mm	PTR: 53,1 Gy	9 pacientes con pretratamiento: Rutenio-106 placa (n = 4), resección local del tumor (n = 2), y fotocoagulación con láser (n = 3)	- 66 (87%) pacientes tuvieron éxito en el control del crecimiento del tumor a lo largo de todo el período de seguimiento	Tasa de enucleación: 24% retinopatía (39%) rubeosis iridis (21%) catarata (20%) uveítis (17%) neuropatía óptica (16%) maculopatía (4%) queratopatía (1%) Asociación estadísticamente significativa entre los eventos adversos (enucleación, metástasis) y mayor diámetro basal del tumor	
Rundle P 2007 ⁴¹ Serie de casos retrospectiva Ocular Oncology Clinic, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, (Reino Unido)	N = 15 Edad: 41 (11-61) Pacientes entre 11 y 61 años que pueden haber tenido o no biopsias	40 meses (6-65)	-	PTR: 53,1 Gy x 4 fracciones	Algunos con biopsias	- El control del tumor se logró en 14 pacientes (93%) - Conservación ocular en 80% - Ningún paciente desarrolló metástasis en el período de seguimiento	5 (33%) pacientes desarrollaron síntomas de ojo seco 8 (53%) glaucoma 4 pacientes, la presión intraocular se controló con medicamentos tópicos	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Conway RM 2006 ⁴² Serie de casos retrospectiva University of California, San Francisco (EEUU)	N = 21 Edad: 58,3 (24-92) Pacientes entre 24 y 92 años con tumores de 10 mm o más de espesor máximo o 20 mm o más de diámetro máximo basal, independientemente de su ubicación; o tumores dentro de 3 mm del nervio óptico de 8 mm o más de espesor máximo o de 16 mm o más de diámetro basal máximo	28 meses (13-85)	Mediana diámetro del tumor 19,2 mm (10-24,4)	PTR: 56 Gy x 4 fracciones	No	- Control local a 2 años: 67% - Conservación globo ocular a 2 años: 54% - A los 24 meses de seguimiento después del tratamiento, el 25% de los pacientes mantuvieron una agudeza visual de 20/200 o mejor	Glaucoma neovascular se asoció con tumores más cerca del nervio óptico (p=0,04) y tumores con un grosor máximo superior (p=0,06) Pérdida de pestañas (p=0,02) y cataratas (p=0,03) se observaron más comúnmente en pacientes con más lejanos a la foveola o el nervio óptico	
Dendale R 2006 ³⁷ Serie de casos retrospectiva Centre de Proton Therapie d'Orsay-Orsay (Cedex, Francia)	N = 1.406 Edad: 61 (15-90) Pacientes entre 15 y 90 años sin tratamiento previo local, metástasis, invasión tumoral extraescleral, o melanoma de iris de diagnóstico	73 meses (24-142)	anterior: 61 (4,4%) ecuador: 588 (41,8%) posterior: 757 (53,8%) Diámetro del tumor 13,3 mm (2,5-24,4)	PTR: 60 CGE x 4 fracciones	No	- Control local a 5 años: 96% (95,4-96,6) - supervivencia global a 5 años: 79% (77,8-80,2%) - Seis factores pronósticos independientes se identificaron en el análisis multivariable: edad avanzada (≥ 61 años) p<0,0001, género masculino p=0,0003, diámetro máximo del tumor (≥ 13 mm) p<0,0001, tumores anteriores y medianos p<0,0001, grosor máximo tumoral ($\geq 4,8$ mm) p=0,02, y mayor área retinal (≥ 31 %) p=0,003	99 pacientes (7%) fueron sometidos a enucleación por complicaciones tasa de enucleación a 5 años: 7,7% (6,7-8,7)	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Desjardins L 2006 ²⁵ ECA Centre de Proton Therapie d'Orsay-Orsay (Cedex, Francia)	N = 151 Edad: 59 (22-88) Pacientes entre 22 y 88 años con melanomas uveales de ≥7 mm de espesor o ≥15 mm o de diámetro, sin presencia de metástasis ya existentes, glaucoma preexistente, o terapia preventiva transupilar	38 meses	anterior: 10 (6,6%) ecuador: 103 (68,2%) posterior: 38 (25,2%) Mediana diámetro del tumor 17,5 mm (8-23,3 mm)	Control: PTR: 60 CGE x 4 fracciones Intervención: PTR: 60 CGE x 4 fracciones + termoterapia transupilar	No	- Tasa de preservación tuvo diferencias estadísticamente significativas a 5 años (p=0.02): 81% en grupo de PTR solo y 97% en grupo PTR + termoterapia transupilar - Supervivencia global: 126/151 (83,4%)	No diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a cataratas, maculopatía, papilopatía o glaucoma	
Marucci L 2006 ⁴³ Serie de casos retrospectiva Harvard Cyclotron Laboratory (EE.UU.)	N = 31 Edad: 66,1 (45-84) Pacientes con tumores recurrentes	50 y 36 meses (6-164)	anterior: 20 (64,5%) posterior: 11 (35,5%) Mediana diámetro máximo del tumor 15,4 mm (4,5-24,1 mm)	PTR: 70 CGE x 5 fracciones (excepto 1 paciente con 48 CGE x 4 fracciones)	No	- Tasa de recidiva local a 5 años después del segundo tratamiento: 31% (IC95% 11,4-68,1) - Supervivencia global a 5 años: 64%	Toxicidad aguda: enrojecimiento y sequedad de la piel, ulceración Glaucoma hemorrágico doloroso combinado con desprendimiento total de retina en 7 ojos Enucleación 9/20 ojos (45%)	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Hamrouni Z 2005 ³⁸ Serie de casos retrospectiva Centre de Proton Therapie d'Orsay-Orsay (Cedex, Francia)	N = 167 Edad: 59 (15-85)	116 meses (130-134)	anterior: 13 (7,8%) ecuador: 76 (45,5%) posterior: 78 (46,7%) Mediana diámetro del tumor 12 mm (4,7-24)	PTR: 60 CGE	No	- Tasa recidiva local: 6% - supervivencia global a 10 años: 63,93% - Factores de riesgo significativos fueron diámetro >12 mm (p=0,0004) y edad >60 años (p=0,0001) - Tasa de agudeza visual en 42,1% pacientes fue >20/100 a 10 años	Enucleación secundaria a los 10 años: 13,23%, Complicaciones a los 10 años: cataratas 64,45% maculopatía 72,9% neuropatía 28,1% inflamación 28,9% glaucoma 24,3% desprendimiento de retina 9,75% queratitis 11,4% hemorragia vítrea 10,9%	
Char DH 2003 ²⁸ Caso-control University of California, San Francisco (EE.UU.)	N=56 (45 PTR + terapia láser / 11 PTR) Edad: 45,4 (control), 60,5 (intervención) Melanomas de coroides con un desprendimiento exudativo de retina por lo menos del 15% del fondo de ojo. Sin tratamiento previo de tumor ocular	control: 13,6 meses (2-35) intervención: 30,8 meses (3,3-89,3)	Posterior: 8 casos Media diámetro máximo del tumor 12,3 mm (8-15 mm) controles y 12,6 mm (6-22) intervención	Control: PTR. 56 GyE Intervención: PTR. 56 GyE + terapia láser	No	- No hubo diferencia en la pérdida de agudeza visual en control/ intervención	-	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Desjardins L 2003 ¹⁷ ECNA retrospectivo Centre de Proton Therapie d'Orsay-Orsay (Cadex, Francia)	N = 1272 (926 PTR + 346 braquiterapia) Edad: protón: 58 (15-87) / braqui: 61,5 (16-91)	5 años (60 meses)	protón: anterior: 3,8% ecuador: 43,6% posterior 52,6% Media diámetro del tumor 13,4 mm (3-24,4) braquiterapia: anterior 34,4% ecuador: 46,5% posterior: 19,1% Media diámetro del tumor 11,5 mm (3-20)	Intervención: PTR: 60 Gy x 4 fracciones Control: braquiterapia en todos los tumores anteriores	No	- Tasa de recidiva local (p=0,74): PTR: 4% PTR braquiterapia: 3,8% - Mayores diámetros fueron significativos como factores de riesgo de recidiva (p=0,001) - Supervivencia global (p=0,05): PTR: 77,1% braquiterapia: 80,3%)	Enucleación grupo PTR: 7,2%	
Spatola C 2003 ⁴⁴ Serie de casos prospectiva Laboratorio Nazionale del Sud, Catania (Italia)	N = 30 Edad: 54,5 (32-81) Pacientes entre 32 y 81 años con estadios I-III, sin metástasis sistémicas, e indicaciones específicas para PTR (lesiones entre 5-25 mm de diámetro basal, sin exceder de 15 mm de espesor, ausencia de desprendimiento total de retina o glaucoma)	–	Estadios I-III Localización: solo coroides: 14 (47%) solo iris: 1 (3%) coroides + cuerpo ciliar: 14 (47%) coroides + iris + cuerpo ciliar: 1 (3%)	PTR: 54,5 Gy x 4 fracciones x 13,6 Gy	No	- supervivencia global a 5 años casi del 90% - Reducción de la agudeza visual 10 (77%). 3 pacientes mantienen la misma agudeza visual (23%)	Sin mayores efectos secundarios agudos o subagudos	
Kent D 1998 ⁴⁵ Serie de casos retrospectiva Ocular Oncology Service at St Paul's Eye Unit, Liverpool (Reino Unido)	N = 17 Edad: 55 35 mujeres y 22 varones	9 meses	Mediana diámetro del tumor 9,6 mm	PTR: 53 Gy x 4 fracciones	No	- Agudeza visual: 1 mejorado, estable 12, se deterioró 4	Enucleación: 0 Principales complicaciones: cataratas 1 queratopatía 2 maculopatía 1 neuropatía por radiación óptica 2	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Naeser P 1998 ³⁹ Serie de casos retrospectiva The Svedberg Laboratory in Uppsala (Suecia)	N = 20 Edad: 57 (31-73)	5 años	–	PTR: 54,6 Gy x 4 fracciones	No	- Tasa de conservación del globo ocular: 55% (IC95% 25,2-77,4) a 5 años - Supervivencia global a 5 años: 64% - Retuvieron visión útil (≥ 20/200): 27% a los 5 años - En todos los pacientes la agudeza visual fue dependiente a la distancia entre el campo de irradiación y el nervio óptico/mácula	Enucleación 9 (29%) Complicaciones: glaucoma 4 catarata 12	
Tumores de cabeza y cuello								
Truong M 2009 ⁴⁹ Serie de casos retrospectiva Massachusetts General Hospital (EE.UU.)	N = 20 Edad: 53 (17-78) Pacientes con melanomas malignos primarios del seno esfenoidal recién diagnosticados y presentando ganglios negativos, sin antecedentes de terapia de radiación. Un 35% fue sometido a una resección parcial antes de PTR, y el restante 65% a biopsia sola	21 meses	Histología carcinoma de células escamosas 10 (50%) carcinoma adenoi- de quístico 7 (35%) Neuroendocrina del tumor 2 (10%) Adenocarcinoma 1 (5%)	PTR: dosis media 76 GyE	Resección parcial: 7 pacientes (35%) 13 pacientes (65%) solo biopsia 11 (55%) recibieron quimioterapia	- Control local a 2 años: 86% - Supervivencia global a 2 años: 53% - La invasión cerebral fue predictiva para disminuyeron en general, la tasa de supervivencia (p = 0,05)	Todos los pacientes toleraron el tratamiento sin ninguna interrupción. Mucositis oral de grado 2 o 3: 14 pacientes Reacción cutánea aguda en la zona de radiación grado 2-3 en 11 pacientes No toxicidad ocular o visual de grado 3 o mayor	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Veriniminen F 2009 ⁴⁶ Serie de casos retrospectiva Tygerberg Hospital, Tygerberg (Sudáfrica)	N=51 Edad: 50 (20-85) Pacientes con neuroma acústico a los cuales se les había indicado PTR por recidiva después de la cirugía (27%), inoperabilidad (2%), irresectabilidad (37%), o elección del paciente (34%). 5 pacientes (10%) sufrían de neurofibromatosis tipo II	Seguimiento clínico: 72 meses segguimiento radiológico: 60 meses y un mínimo de 2 años	Volumen del tumor: 5,9 cm ³ (0,2-45,7 cm ³)	PTR: dosis media 26 CGyE x 3 fracciones	Algunos con radiología previa	- Control local a 5 años: 98% con una preservación auditiva de 42%, una preservación del nervio facial de 90.5% y una preservación del nervio trigémino de 93% - Control local a 10 años: 87%	4 pacientes (8,3%) desarrollaron neuropatía de bajo grado En el grupo de pacientes con audición útil, la tasa de preservación de audición: a 2 años: 74% a 5 años: 42% a 10 años: 42%	
Resto VA 2008 ⁴⁰ Serie de casos retrospectiva Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts (EE.UU.)	N=102 Edad: 50 (15-82. Pacientes con tumores malignos nasosinuales, con o sin cirugía (resección completa, resección parcial o biopsia)	3,6 años (0,11-13,05)	Histología: Carcinoma de células escamosas 33 (32%) ≤ Carcinoma con características neuroendocrinas 30 (29%) Carcinoma adenóide quistoso 20 (20%) Sarcomas de partes blandas 13 (13%) Adenocarcinoma 6 (6%)	PTR: mediana de la dosis total: 71,6 Gy (55,4- 79,4 Gy)	Con o sin cirugía: 20% cirugía total 49% cirugía parcial 31% solo biopsia	- Control local a 5 años (p=0,32) Resección total: 95% Resección parcial: 82% Biopsia solo: 87% - Supervivencia global a 2 años (p=0,009): Resección total: 90% Resección parcial: 49% Biopsia solo: 39% - Extensión de la cirugía se correlacionó con tasa de supervivencia global	-	
Nishimura H 2007 ⁴⁸ Serie de casos retrospectiva National Cancer Center Hospital East (Kashiwa, Chiba, Japón)	N=14 Edad: Pacientes con neuroblastoma olfatorio	40 meses	-	PTR: 65 Gy x fracciones 2,5 Gy	No	- Supervivencia global a 5 años: 93%	La mayoría de los pacientes experimentaron grado 1-2 dermatitis en la fase aguda No hay otros eventos adversos de grado ≥3	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Pommier P 2006 ⁵³ Serie de casos retrospectiva Massachusetts General Hospital (EE.UU.)	N = 23 Edad: 46 (25-66) Pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma adenoideo quístico de la base del cráneo	62 meses	Sitio de origen Paladar duro 1 (4) Cavidad nasal 3 (13) Seno maxilar 5 (22) Seno etmoidal 3 (13) Seno esfenoidal 6 (26) Nasofaringe 5 (22)	PTR + fotones 76,4 CGE (70,0-79,1 CGE)	Radioterapia con fotones Algunos con cirugía total, parcial o biopsia, 1 paciente con quimioterapia	- Control local a 5 años: 93% - Control local a 8 años: 82% - Supervivencia global a 5 años: 77% - Supervivencia global a 8 años: 59%	Toxicidad a largo plazo: grado 4 retinopatía: 1 grado 3 efectos tóxicos que requieren intervención quirúrgica: 3 Toxicidad aguda: epifora: 4 ojo seco: 6 ectropión: 1 cataratas: 1 retinopatía: 1 obstrucción del conducto nasolagrimal: 3	
Weber D 2006 ⁵¹ Serie de casos retrospectiva Massachusetts General Hospital (EE.UU.)	N = 36 Edad: 54,3 (24,3-76,1) Pacientes con tumores malignos nasales o paranasales primario avanzado o recurrente (estadios III o IV)	52,4 meses (17-122,8)	Primario avanzado: 33 Recurrente: 3 Histología carcinoma de células escamosas 10 (27,8%) carcinoma adenoide quístico 10 (27,8%) Estesioneuroblastoma 9 (25%) Sarcoma 3 (8,2%) Carcinoma de células de transición, Adenocarcinoma, Carcinoma indiferenciado nasosinusal, Teratocarcinoma 1 (2,8%), cada uno	PTR + fotones: 69,6 CGE (60,8-77)	Radioterapia con fotones Con biopsia o citoreducción 14 con quimioterapia	- Supervivencia global a 3 años: 90,4% - Supervivencia global a 5 años: 80,8% - Durante el seguimiento, 7 (13,8%) pacientes desarrollaron enfermedad recurrente	Probabilidad de toxicidad de grado ≥2 a largo plazo: A 3 años: 15,8±6,7% A 5 años: 20,7%±7,8	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Slater JD 2005 ⁵² Serie de casos prospectiva Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, California (EE.UU.)	N = 29 Edad: mayores de 18 años Pacientes con estadios III-IV de cáncer de orofaringe (carcinomas de células escamosas o linfopitelioma de la orofaringe), sin cirugía previa, con excepción de la biopsia, ni quimioterapia, ni radiación anterior. Mayores de 18 años y sin evidencia de metástasis distantes	36 meses (2-96)	amígdala 10 base de la lengua 16 anterior facial pilar trigono retromolar 2 faringea pared 1	PTR + fotones: 75,9 GyE x 45 fracciones/ 5,5 GyE	Radioterapia con fotones	- Control local a 2 años: 96% - Control local a 5 años: 88% - Supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 65%	Todos los pacientes siguieron el tratamiento sin interrupción Toxicidad a largo plazo de grado 3: 3 pacientes (incidencia del 16%)	
Bush DA 2002 ⁴⁷ Serie de casos retrospectiva Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, California (EE.UU.)	N = 30 Edad: 53 (21-80) Pacientes entre 21 y 80 años con neuroma acústico, algunos con cirugía previa	34 meses (7-98)	Volumen tumoral medio 4,3 cm ³ 3 con tumor bilateral	PTR: dosis diarias 1,8-2,0 Gy: pacientes con audición útil: 54,0 Gy x 30 fracciones pacientes sin audición útil: 60,0 Gy x 30-33 fracciones	No	- Ningún paciente demostró progresión de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento. 11 pacientes mostraron una regresión radiográfica	Tasa de preservación de audición: 31% Tolerancia al tratamiento: excelente: Vertigo/ataxia aguda: 2 Distinciones a largo plazo del nervio trigémino o facial: 0	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Tumores de próstata								
Sheets NC 2012 ¹⁹	N=684 proton + 684 IMRT	IMRT: 46 meses (0,4-88,3)	Estadios I-IV	Intervención: PTR	Terapia de supresión androgénica: IMRT 200 (29,2) PTR: 212 (31,0)	–	No diferencia significativa entre PTR/IMRT en incontinencia urinaria, disfunción eréctil o fracturas de cadera	
Comparación de dos cohortes históricas	Edad: IMPT / proton 66-69: 244 (35,7) 247 (36,1)	PTR: 50 meses (0,3-90,2)	Grado del tumor IMRT Well/moderately differentiated: 426 (62,3) Poorly differentiated 254 (37,1)	Control: IMRT				
Registros de cáncer de	70-74: 249 (36,4) 233 (34,1)		Unknown/not assessed 4 (0,6)					
16 bases de datos poblacionales de EE.UU.	≥75: 191 (27,9) 204 (29,8)		PTR Well/moderately differentiated: 412 (60,2) Poorly differentiated 268 (39,2)					
	Pacientes con estadios I-IV sin cánceres adicionales, enfermedad metastásica, radioterapia como tratamiento primario desde el primer año de diagnóstico. Los pacientes que recibieron radiación en combinación con braquiterapia o prostatectomía fueron excluidos		Unknown/not assessed 4 (0,6)					

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Yu JB 2012 ²⁰ Estudio comparativo de cohortes históricas Base de datos de Chronic Condition Warehouse (EE. UU.)	N = 421 proton + 842 IMRT (6 meses) +314 proton +628 IMRT (12 meses) Edad: PTR/IMT 12 meses 66-69: 114 (36.3) 228 (36.3) 70-74: 115 (36.6) 230 (36.6) 75-79: 64 (20.4) 128 (20.4) 80-84: >10 (>3.2) ‡ >31 (>4.9)‡ 85-94: <11 (<3.5) ‡ <11 (<1.8) ‡ Pacientes con edades entre 66 y 94 años y que recibieron PTR o IMRT como tratamiento primario	–	–	Intervención: PTR Control: IMRT	No	–	Toxicidad genitourinaria a 6 meses (P = 0,03); IMRT: 9,5% PTR: 5,9% No diferencias de toxicidad gastrointestinal ni a 6 ni a 12 meses, ni tampoco de genitourinaria a 12 meses	
Jabbari S 2010 ¹⁸ Estudio comparativo de dos cohortes históricas University of California, San Francisco (EE.UU.)	N = 206 braquiterapia y 195 de protonterapia de cohortes diferentes Edad: 66 (47-78) Pacientes con estadios clínicos T1b-T2b, valores de PSA en pretratamiento <15 ng/mL, no evidencia de enfermedad metastásica, y que no hayán recibido terapia neoadyuvante de privación de andrógeno	5,3 años	Estadios I-II Gleason sum (%) ≤6: 75,4 7: 15,3 8–10: 7,7 Unknown: 1,5	Intervención: PTR; 79,2 GyE Control: braquiterapia	No	– Mediana del intervalo para alcanzar el nadir de PSA fue similar: PTR. 39,6 meses Braquiterapia: 43,2 meses – SLFB a 5 años: PTR: 91% (95% CI, 87–95%) Braquiterapia: 93% (95% CI, 88–95%),	–	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Mendenhall 2010 ³⁴ Serie de casos prospectiva University of Florida Proton Therapy Institute (EE.UU.)	N = 211: riesgo bajo: 89, riesgo medio: 82, riesgo alto: 40 Edad: riesgo bajo: 64 (40-81) riesgo medio: 68 (45-86) riesgo alto: 72 (53-88) Pacientes entre 41 y 88 años con cáncer de próstata de bajo, intermedio y alto riesgo, algunos habiendo recibido terapia de supresión androgénica	>24 meses	–	PTR: riesgo bajo: 78 CGE riesgo medio: 78-82 CGE riesgo alto: 78 CGE	Terapia de supresión androgénica: riesgo bajo 11% riesgo medio 9% riesgo alto 23% (supresión de andrógeno y docetaxel concomitante)	- Supervivencia global a 2 años: 96% - Disminución más rápida de la prueba del PSA en pacientes de alto riesgo, relacionado con la privación de andrógenos inmediatamente después del tratamiento (p <0,0001).	Toxicidad genitourinaria a largo plazo de grado ≥2: 10% en todos los pacientes 44% bajo riesgo 37% riesgo medio 49% alto riesgo	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Zietman 2010 ²¹ ECA - escalada de dosis	N=391; DC: 196 / DA: 195 Edad: DC: 67 (45-91) / HD: 66 (47-78)	8,9 años	Estadios I-II DC (%): 75 2-6/15 7/9 8-10/1 ? DA: (%): 75 2-6/15 7/8 8-10/2 ?	DC: fotones 50,4 Gy + PTR 19,8 GyE x 1,8 GyE) = 70,2 GyE DA: fotones 50,4 Gy + PTR 28,8 GyE x 1,8 GyE) = 79,2 GyE	Radioterapia con fotones	- Control local a 5 años (P<0,001): DC: 47,6% (IC95%40,4% -54,8%) DA: 67,2% (IC95%, 60,4% -74,0%) - Supervivencia global (p=0,80): DC: 97%, DA 96% - La diferencia entre las proporciones con un nadir del PSA por debajo de 0,5 ng/mL fue significativa (P=0,003) - SLFB a los 5 años (P<0,001): DC: 61,4% (IC95% 54,6%-68,3%) DA: 80,4% (IC95% 74,7%-86,1%) - Esta ventaja para dosis más altas (78GyE) se observó en personas con bajo riesgo (PSA <10 ng/mL, estado ≤IIa o puntuación de Gleason ≤6) (p<0,001), así como para pacientes de alto riesgo (p = 0,03)	No diferencias significativas de toxicidad genitourinaria ni en aguda ni tardía Toxicidad gastrointestinal aguda de Grado 2: (p=0,004) DA (57%) DC (41%) Toxicidad gastrointestinal a largo plazo de grado 2 (p=0,005) DA (17%) DC (8%)	
Proton Radiation Oncology Group (PROG)/American College of Radiology (ACR) (EE.UU.)	Pacientes con estadio T1b-T2b de cáncer de próstata y PSA sérico <15 ng/ml y sin la administración de cualquier terapia neoadyuvante, hormonal concurrente, o adyuvante y sin evidencia de enfermedad metastásica							

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Mayahara H 2007 ³⁵ Serie de casos prospectiva Hyogo Ion Beam Medical Center (Japón)	N = 287 Edad: 51% <70 años 49% ≥70 años Pacientes con estadio histológicamente probado de cáncer de próstata T1-T4, sin evidencia de metástasis a los ganglios linfáticos de la pelvis o sitios distantes, sin antecedentes de resección transuretral de la próstata, sin prostatectomía radical, sin retención urinaria, y sin irradiación pélvica o resección del cáncer rectal	≥90 días	Estadios I-II 32% 2-6 56% 7 9% 8-10 3% ?	PT: 74 GyE x 2GyE	Terapia de supresión androgénica 71 %	-	Toxicidad genitourinaria aguda: de grado 2: 39% de grado 3: 1% Un mayor volumen blanco clínico (p=0.001) y el uso de la terapia de supresión androgénica (p=0.017) se asociaron a la morbilidad genitourinaria aguda de grado 2-3 Toxicidad gastrointestinal aguda: de grado 1: 2%	
Deamaley DP 2005 ²² ECA - escalada de dosis Royal Marsden NHS Trust (RMT) and Institute of Cancer Research (ICR) (Reino Unido)	N = 126 Edad: DC: 66 (62-71) DA: 69 (63-72) Pacientes que no han sido tratados anteriormente con terapia de supresión androgénica anterior radioterapia pélvica. Pacientes con estadios I-III que fueran apropiados para el tratamiento con radioterapia pélvica	2 años	Estadios I-III DC: I: 19% II: 77% III: 5% DA: I: 18% II: 68% III: 15%	PT: DA: 74 Gy x 2Gy DC: 64 Gy x 2Gy	Terapia de supresión androgénica	- Control local a 5 años DC: 59% (IC95% 45-70%) DA: 71% (IC95% 58-81%) - Fallas bioquímicas del PSA (p=0,10) DC: 33 DA: 23	Toxicidad aguda de la vejiga fue más marcada después del tratamiento en el grupo de DA (p=0.006) Toxicidad a largo plazo (2 años): más frecuente en el grupo de DA (complicaciones intestinales grado ≥2, p=0,02)	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Hara 2004 ⁵⁶ Serie de casos prospectiva Hyogo Ion Beam Medical Center (Japón)	N = 16 Edad: 70 (54-82) Pacientes entre 54 y 82 años con estadios I-II	11,9 meses	Estadio I-II 12,5% 6 43,75% 7 25% 8 18,75% 9	PTR: 74 GyE x 2GyE	Terapia de supresión androgénica 25% de los casos	- Respuesta parcial: 6 (66,7%) - Respuesta sin cambio: 3 (33,3%) - Ninguno de los pacientes mostró fracaso de PSA	Ningun paciente desarrolló toxicidad grado ≥3 100% presentó toxicidad grado I de piel Irritabilidad de la vejiga (grado I: 69%, grado II: 6%) Sangrado rectal: 2 pacientes	
Slater 2004 ⁵⁷ Serie de casos retrospectiva Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, California (EE.UU.)	N = 1,255 Edad: 69 (44-90) Pacientes con cáncer de próstata localizado (estadios Ia-III), que no han recibido cirugía previa o terapia hormonal y sin evidencia de metástasis distantes Pueden tener o no fotón (grupos no separados)	63 meses (1-132 meses)	Estadios I-III	fotones±PTR: fotones 45 Gy + PTR: 30 CGE x 2 CGE)= 75 GyE Solo PTR: 74 CGE x 1,8-2,0	Pueden tener o no radioterapia con fotones (grupos no separados)	- SLFB a 5 años: 75% - SLFB a 8 años: 73% - SLFB en pacientes con PSA inicial ≤4.0: 90% - Análisis multivariante indica que el PSA inicial (p=0.0001), el grado Gleason (p=0.001) y el nadir de PSA (p=0.0001) son predictores independientes de la SLFB	Toxicidad aguda gastrointestinal o genitourinaria de grado ≥3: menor del 1 % Toxicidad a largo plazo: Gastrointestinal de grado ≥3: 3 pacientes Tasa de ausencia de toxicidad genitourinaria de grado 3 y 4 a 5/10 años: 99%	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Gardner 2002 ⁵⁸ Serie de casos retrospectiva Massachusetts General Hospital (EE.UU.)	N = 167 Edad: 66 Pacientes con estadios III y IV de cáncer de próstata tratados con 50,4 Gy (protones y fotones)	13,1 años (7-23)	Estadios III o IV	fotones + PTR: 50,4 Gy fotón + 27 CGE (x 2,25 CGE) PTR = 77,4 GyE	Radioterapia con fotones	–	Toxicidad a largo plazo: Gentourinaria: incidencia a 15 años: 59% Morbilidad gentourinaria de grado ≥2: 59% (15 años) Hematuria de grado ≥2: 21% (5 años) y 47% (15 años) Hematuria grado ≥3: 3% (5 años) y 8% (15 años) Morbilidad gastrointestinal grado ≥2: 13% (5 y 15 años) Sangrado rectal de grado 1: 41%	
Pollack A 2002 ²³ ECA - escalada de dosis University of Texas (EE.UU.)	N = 301: 150 en el grupo 70 Gy y 151 en el de 78 Gy Edad: 69 Pacientes con estadio I-III, libres de evidencia de metástasis, y sin antecedentes de radioterapia pélvica, prostatectomía radical o ablación de andrógenos	60 meses	Estadios I-III valores medios de PSA: 7,8 (todos los casos) 7,5 (70 Gy) 7,8 (78 Gy)	PTR: DC: 70 GY x 2 Gy DA: 78 GY x 2 Gy	No	- SLFB a 6 años (p=0,03): DC: 64% DA: 70% - SLFB en pacientes con PSA pretratamiento >10 ng/ml (p=0,01): DC: 43% DA: 62% - SLFB en pacientes con pretratamiento PSA ≤10 ng/ml, no se encontraron resultados significativos a los 6 años = 75%	Toxicidad de grado ≥2 a 6 años (p=0,001): DC: 12% DA: 26%	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Tumores de pulmón de células no pequeñas								
Iwata H 2010 ²⁴	N=57 [20 (DA) o 37 (DC)] protones + 23 carbón Edad: 75 (DA) o 78 (DC) // 75 (carbón)	30,5 meses (4-66)	Estadio I DA: 11 adenocarcinoma 8 squamous cell carcinoma 1 otros DC: 21 adenocarcinoma 15 squamous cell carcinoma 1 otros Carbón: 15 adenocarcinoma 4 squamous cell carcinoma 4 otros	PTR: DA: 80 GyE/20 Fr DC 60 GyE/10 Fr Iones de Carbón: 52,8 GyE/4 Fr	No	- Control local (p>0,05); DC: 81% DA: 83% Carbón: 86% - No diferencias significativas en control local entre estadios IA y IB tratados con PTR - Pacientes con adenocarcinoma tuvieron una mayor tasa de control local que aquellos con carcinoma de células escamosas (p=0,022) - Supervivencia global a 3 años: DC: 61% DA: 90% Carbón: 86% - No diferencias en supervivencia entre operables/inoperables tratados con PTR (p=0,10) - No diferencias significativas en supervivencia entre estadios IA y IB tratados con PTR - No diferencias (p=0,19) en supervivencia entre adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas tratados con PTR	-	
Estudio comparativo de escalada de dosis de series históricas								
Hyogo Ion Beam Medical Center (Japón)	Pacientes con estadios IA o IB, inoperabilidad o denegación de la resección quirúrgica, sin antecedentes de cáncer de pulmón anterior; sin radioterapia torácica previa o quimioterapia							

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Nakayama H 2010 ⁴⁹ Serie de casos retrospectiva Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki (Japón)	N=55 Edad: 77 (52-86) Pacientes médicamente inoperables con estadio	–	–	PTR	No	- Control local a 2 años: 97.0% (91,1-102,8%) - No diferencia estadísticamente significativa en tasa libre de progresión entre estadios I y II (p=0,87). - Supervivencia global a 2 años: 97,8% (93,6-102,0%)	–	
Tumores óseos de la base del cráneo								
Ares C 2009 ⁶² Serie de casos prospectiva Center for Proton Radiation Therapy, Paul Scherrer Institute, Villigen (Suiza)	N=64: 42 cordoma y 22 condrosarcoma Edad: 44,5 (12-74) Pacientes con cordomas o condrosarcomas	34 meses (14-92)	Volumen tumor cordoma / condrosoma ≤25 ml: 24/15 >25 ml: 18/7	PTR en fraccionamiento estándar (1,8 a 2,0 Gy/fracción) ± fotones cordoma: 73,5 Gy (67-74), condrosarcoma: 68,4 Gy (63-74)	Posibilidad de radioterapia con fotones Algunos con cirugías adicionales (enfermedad recurrente) Pueden tener fotón	- Control local a 3 años: Cordoma: 87% Condrosarcoma: 94% - Control local a 5 años: Cordoma: 81% Condrosarcoma: 94% - El análisis univariante reveló que la compresión del tronco cerebral por tumor (p=0,007) y volumen del tumor macroscópico > 25 mL (p=0,03) se asociaron con una disminución de las tasas control local Supervivencia global a 5 años: Cordoma: 62% Condrosarcomas: 91%	Toxicidad a largo plazo: neuropatía óptica unilateral grado ≥3: 2 pacientes necrosis del sistema nervioso central grado 3: 2 pacientes	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Igaki H 2004 ⁶⁴ Serie de casos retrospectiva Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki (Japón)	N = 13 Edad: 61 (14-74) Pacientes entre 14 y 74 años con cordoma que fueron considerados como inapropiados para la cirugía radical definitiva ya sea por la proximidad del tumor a estructuras críticas o su rechazo de la cirugía radical, y sin metástasis	69,3 meses (14,6-123,4)	3 recurrentes Volumen tumoral preoperatoria (mL) = 33,7 (3,3-88,4)	PTR ± fotones 72,0 Gy (63,0-95,0) x 2,0-3,5 Gy	Posibilidad de radioterapia con fotones Algunos con cirugías adicionales	- Control local a 3 años: 67,1% - Control local a 5 años: 46,0% - Supervivencia global a 3 años: 84,6% - Supervivencia global a 5 años: 66,7%	Toxicidad aguda: ninguna de grado >2 Toxicidad a largo plazo: grado 4 necrosis cerebral 1 grado 5 necrosis cerebral 1 grado 4 ulceración oral 1	
Noël G 2003 ⁶⁵ Serie de casos prospectiva Centre de Proton Therapie d'Orsay-Orsay (Cedex, Francia)	N = 67: 49 cordomas y 18 condrosarcomas Edad: 52 (14-85) Pacientes con cordomas y condrosarcomas	29 meses (4-71)	Recurrente: Cordoma: 18 Condrosarcoma: 5 Primario: Cordoma: 29 Condrosarcoma: 13	PTR+±fotones 67 CGE (60-70) x 1,8-2,0 CGE	Radioterapia con fotones Algunos con cirugía total, parcial o biopsia	- Control local a 3 años: Cordomas 71% Condrosarcomas: 85% - Análisis multivariado solo edad (≤ 52 años) resultó factor pronóstico del control local - Supervivencia global a 3 años: Cordoma: 88% Condrosarcomas: 75%	Toxicidad aguda: no significativa Toxicidad a largo plazo: global: 49% trastornos visuales: Gr3 deterioro oculomotor: 2 Gr4 pérdida bilateral de la visión: 1 Gr2 pérdida de la audición: 18% Gr2 deterioro pituitaria: 24 % distinción del lóbulo temporal: 1	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Rosenberg I 1999 ⁶⁶	N=200 Edad: 39 (10-79)	63 meses (2,1-18,5 años)	Estadios I-II	PTR ± fotones 72,1 CGE (64,2-79,6 CGE) x 1,8-1,92 CGE	Posibilidad de radioterapia con fotones	- Control local a 5 años: 99% - Control local a 10 años: 98% - Supervivencia por enfermedad a 5 años: 99% - Supervivencia por enfermedad a 10 años: 99%	-	
Serie de casos retrospectiva	Pacientes con condrosarcomas		La mayoría con síntomas relacionados con el sistema nervioso central		Algunos con cirugía total, parcial o biopsia			
Harvard Cyclotron Laboratory (EE.UU.)								
Tumores pediátricos								
Vavvas D 2010 ²⁷	N=17 infantil caso + 51 control adulto Edad: 57 (26-81)	Caso infantil: 16 años (5-25) Control adulto: 16,7 años (3-25)	Todos los tumores fueron unilateral con 16 que implica solamente la coroides y 1 que implica la coroides y el cuerpo ciliar. No hubo melanomas del iris	Intervención: PTR infantil Control: PTR adultos	No	- No se observaron muertes metastásicas en grupo intervención (mediana de seguimiento de 16 años) - Entre el grupo control, hubo 7 de 50 muertes relacionadas con la metástasis	-	
Casos - control								
Harvard Cyclotron Laboratory (EE. UU.)	Pacientes de ≤20 años con melanoma del cuerpo ciliar y/o de coroides							
Boskos 2009 ⁷²	N=24 Edad: 48,3 (11-72)	32,2 meses (1-72)	Histología: Atípico 19 Maligno 5 Mediana del volumen tumoral máximo: 44,7 cm (3) Mediana volumen blanco clínico fueron y 153,3 cm (3)	PTR + fotones: 65,01 CGE (34,05 CGE PTR + 30,96 CGE fotón)	Radioterapia con fotones Algunos con cirugías previas (totales o parciales)	- Control local: A 2 años: 82,9%±7,8%, A 3 años: 61,3%±11% A 4 años: 61,3%±11% A 5 años: 46,7%±12,3%, A 8 años: 46,7%±12,3% - Supervivencia global: A 2 años: 95,5%±4,4% A 3 años: 80,4%±8,8% A 4 años: 65,3%±10,6% A 5 años: 53,2%±11,6% A 8 años: 42,6%±13% - La supervivencia se asoció con la dosis total	No toxicidad aguda 1 paciente desarrolló necrosis por radiación 16 meses después del tratamiento	
Serie de casos retrospectiva	Pacientes con meningioma (atípico o maligno) postoperatorio (total o subtotal)							
Centre de Proton Therapie d'Orsay-Orsay (Cedex, Francia)								

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Winkfield K 2009 ⁸⁸ Serie de casos retrospectiva Francis H. Burr Proton Center at Massachusetts General Hospital Boston (EE.UU.)	N = 17/24 Edad: 8,4 (3-14) Pacientes entre 3 y 14 años con craneofaringioma comprobado por biopsia y que se habían sometido a una intervención quirúrgica	40,5 meses (6-78)	Mediana volumen del quiste: 6,3 cm ³ (1,8-29,8).	PTR: 52,2-54 GyE x 1,8 GyE/fracción	4 resección macroscópica total 16 resección subtotal 4 drenaje del quiste con biopsia		35% pacientes requiere algún tipo de intervención durante el tratamiento debido a un cambio en el volumen del quiste	
Macdonald SM 2008 ⁸⁹ Serie de casos retrospectiva Harvard Cyclotron Laboratory (EE.UU.)	N = 17 Edad: 3,6 (13 meses-12,8 años) Pacientes entre 13 meses y 12,8 años con estadios II-III de ependinoma del sistema nervioso central supratentoriales e infratentoriales	26 meses (43 días-78 meses)	Estadios II-III tumores infratentoriales: 13 tumores supratentoriales: 4	PTR: 55,8 CGE (52,2-59,4 CGE)	13 resección total 4 resección subtotal 4 quimioterapia	- Control local a 26 meses: 86%±9% - Resección quirúrgica subtotal se asoció significativamente con un peor control local (p=0,016) - Supervivencia global a 26 meses: 89%± 10%	-	

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Timmermann et al. 2007 ¹⁰	N = 16 Edad: 3,7 (1,4-14,1)	1,5 años	10 rabdomiosarcoma embrionario 1 rabdomiosarcoma alveolar 1 rabdomiosarcoma sin clasificar 1 sarcoma sinovial 1 sarcoma indiferenciado 1 tumor maligno de la vaina del nervio periférico 1 tumor desmoide	PTR=4fotones: PTR: 50,0 CGE (46-61,2) x 1,8 o 2,0 CGE fracción Foton: 10,0 o 10,8 CGE	Posibilidad de radioterapia con fotones Catorce niños recibieron quimioterapia antes y durante el PT	After 18 months: LC in 12 children (75%); 4 children died of tumour recurrence. Local failures were observed in 50% of nonrabdomiosarcoma- like tumors (2/4), but only in 16,7% of rabdomiosarcoma-like tumors (2/12). - Control local a 18 meses: 75% - Los fracasos locales se observaron en el 50% de los no- rabdomiosarcomas, pero solo en el 16,7% de los rabdomiosarcomas - Supervivencia global a 2 años: 89,3%	Tratamiento bien tolerado, con leves efectos secundarios agudos. Toxicidad aguda con grado 3 o 4 solo en la médula ósea	
Serie de casos retrospectiva Center for Proton Radiation Therapy, Paul Scherrer Institute, Villigen (Suiza)	Pacientes menores de 21 años con tumores inoperables malignos de partes blandas en la región de la cabeza y el cuello, la columna vertebral y la pelvis en estadios I-IV		Localización: 7 parameningea 4 orbital 3 paraespinal Un niño tenía metástasis en el pulmón y los ganglios linfáticos I: 1 II: 2 III: 12 IV: 1					

Estudio Tipo de estudio Institución	Población	Seguimiento – mediana/ media (rango)	Patología	Intervención [dosis] Comparación	Asociado a otras intervenciones	Resultados del tratamiento	Toxicidad	Calidad
Fitzek M. 2006 ⁷³ Cohorte retrospectiva Harvard Cyclotron Laboratory (EE.UU.)	N = 15: 5 niños y 10 adultos Edad: 15,9 (niños) (8,2-16,8) Pacientes con craneofaringioma que no hayan recibido radioterapia previa, tratados con PTR después de la recidiva documentada después de la cirugía inicial o después de la resección subtotal o biopsia	15,5 años (10,2-17,7)	Tumor residual después primera cirugía: 9 Recurrente después de múltiples cirugías: 6	PTR + fotones: 56,9 CGE (PTR: 26,9 CGE)	Radioterapia con fotones Los pacientes fueron tratados después de la recidiva documentada después de la cirugía inicial (n = 6) o después de la resección subtotal o biopsia (n = 9)	- Ninguno de los pacientes niño tuvo recurrencia de tumor - Control local: A 5 años: 93% A 10 años: 85% - Supervivencia global a 10 años: 72%	1 niño mostró dificultades de aprendizaje y retraso leve	
Luu et al. 2006 ⁷¹ Serie de casos retrospectiva Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, California (EE.UU.)	N = 16 Edad: 7-34 Pacientes entre 7 y 34 años con craneofaringioma y con al menos una resección tumoral	60,2 meses (12-121)	Dimensión máxima del tumor (cm): (1,2-9)	PTR: 50,4-59,4 CGE x 1,8 CGE	Todos ellos tenían al menos una resección tumoral. Siete pacientes con resección repetida underwent de recurrencia, se tenía previo de rayos X de radioterapia	- Buen control local en 14/15 pacientes - Supervivencia global en 12/15 pacientes - Supervivencia global a 5 años (p = 0,12): Pacientes sometidos a resecciones repetidas: 60% Pacientes sometidos a una única resección: 100%	Pocos efectos secundarios agudos. Complicaciones a largo plazo incluyen parhipopituitarismo recién diagnosticado, un accidente cerebrovascular de la que el paciente se recuperó totalmente, y un meningioma fuera del campo de protones en el único paciente que recibió radioterapia previa	

DA: dosis alta de protones; DC: dosis convencional de protones; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; PTR: protonterapia; PSA: antígeno prostático específico; SLFB: supervivencia libre de fracaso bioquímico.

Bibliografía

1. Manchón P, Espinàs JA, Borràs JM. La hadronterapia en el tratamiento del cáncer. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2013. AATRM núm. 2007/20.
2. Paganetti H, van LP. Biological considerations when comparing proton therapy with photon therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23(2):77-87.
3. Goitein M. Magical protons? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):654-6.
4. Trofimov A, Nguyen PL, Efstathiou JA, Wang Y, Lu HM, Engelsman M, et al. Interfractional variations in the setup of pelvic bony anatomy and soft tissue, and their implications on the delivery of proton therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):928-37.
5. Efstathiou JA, Gray PJ, Zietman AL. Proton beam therapy and localised prostate cancer: current status and controversies. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1225-30.
6. Wang Y, Efstathiou JA, Sharp GC, Lu HM, Ciernik IF, Trofimov AV. Evaluation of the dosimetric impact of interfractional anatomical variations on prostate proton therapy using daily in-room CT images. *Med Phys*. 2011;38(8):4623-33.
7. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. 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*. 2002;54(3):824-9.
8. Kraft G. Tumor therapy with heavy charged particles. *Progress in Particle and Nuclear Physics*. 2000;45:S473-S544.
9. Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ. [Treatment with charged particles beams: hadrontherapy part I: physical basis and clinical experience of treatment with protons]. *Cancer Radiother*. 2003;7(5):321-39.
10. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol*. 2007;25(8):953-64.
11. Weber DC, Lomax AJ, Rutz HP, Stadelmann O, Egger E, Timmermann B, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiother Oncol*. 2004;71(3):251-8.
12. Pedroni E, Bacher R, Blattmann H, Bohringer T, Coray A, Lomax A, et al. The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realization. *Med Phys*. 1995;22(1):37-53.

13. Ramaekers BL, Pijls-Johannesma M, Joore MA, van den EP, Langendijk JA, Lambin P, et al. 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.
14. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De RD, 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.
15. Brada M, Pijls-Johannesma M, De RD. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J.* 2009;15(4):319-24.
16. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De RD, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol.* 2007;83(2):110-22.
17. Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, Mazal A, Delacroix S, Rosenwald JC, et al. [Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates]. *J Fr Ophthalmol.* 2003;26(3):269-76.
18. Jabbari S, Weinberg VK, Shinohara K, Speight JL, Gottschalk AR, Hsu IC, et al. Equivalent biochemical control and improved prostate-specific antigen nadir after permanent prostate seed implant brachytherapy versus high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and high-dose conformal proton beam radiotherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(1):36-42.
19. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012;307(15):1611-20.
20. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(1):25-32.
21. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(10):1233-9.
22. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer.* 2005;92(3):488-98.
23. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1097-105.

24. Iwata H, Murakami M, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, et al. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(10):2476-85.
25. Desjardins L, Lumbroso-Le RL, Levy-Gabriel C, Dendale R, Delacroix S, Nauraye C, et al. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. *Ophthalmic Res*. 2006;38(5):255-60.
26. Char DH, Bove R, Phillips TL. Laser and proton radiation to reduce uveal melanoma-associated exudative retinal detachments. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003;101:53-6.
27. Vavvas D, Kim I, Lane AM, Chaglassian A, Mukai S, Gragoudas E. Posterior uveal melanoma in young patients treated with proton beam therapy. *Retina*. 2010;30(8):1267-71.
28. Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):460-6.
29. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):831-6.
30. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer*. 2009;115(23):5499-506.
31. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Tohno E, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Proton beam therapy for aged patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):805-12.
32. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1839-46.
33. Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, Igaki H, Hata M, Kagei K, et al. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):196-202.
34. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):462-7.
35. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S189-S193.
36. Caujolle JP, Mammar H, Chamorey E, Pinon F, Herault J, Gastaud P. Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital: 16 years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):98-103.

37. Dendale R, Lumbroso-Le RL, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):780-7.
38. Hamrouni Z, Levy C, Lumbroso L, D'Hermies F, Frau E, Mazal A, et al. [Results of treating uveal melanoma with proton beam radiation: 10-year follow-up]. *J Fr Ophthalmol.* 2005;28(8):833-9.
39. Naeser P, Blomquist E, Montelius A, Thoumas KA. Proton irradiation of malignant uveal melanoma. A five year follow-up of patients treated in Uppsala, Sweden. *Ups J Med Sci.* 1998;103(3):203-11.
40. Aziz S, Taylor A, McConnachie A, Kacperek A, Kemp E. Proton beam radiotherapy in the management of uveal melanoma: Clinical experience in Scotland. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:49-55.
41. Rundle P, Singh AD, Rennie I. Proton beam therapy for iris melanoma: a review of 15 cases. *Eye (Lond).* 2007;21(1):79-82.
42. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(6):838-43.
43. Marucci L, Lane AM, Li W, Egan KM, Gragoudas ES, Adams JA, et al. Conservation treatment of the eye: Conformal proton reirradiation for recurrent uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1018-22.
44. Spatola C, Privitera G, Raffaele L, Salamone V, Cuttone G, Cirrone P, et al. Clinical application of proton beams in the treatment of uveal melanoma: the first therapies carried out in Italy and preliminary results (CATANA Project). *Tumori.* 2003;89(5):502-9.
45. Kent D, Noonan CP, Damato BE. Management of Irish patients with intraocular melanoma referred to Liverpool, England. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(5):584-8.
46. Vernimmen FJ, Mohamed Z, Slabbert JP, Wilson J. Long-term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. *Radiother Oncol.* 2009;90(2):208-12.
47. Bush DA, McAllister CJ, Loredano LN, Johnson WD, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery.* 2002;50(2):270-3.
48. Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, Nihei K, Arahira S, Onozawa M, et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):758-62.
49. Truong MT, Kamat UR, Liebsch NJ, Curry WT, Lin DT, Barker FG, et al. Proton radiation therapy for primary sphenoid sinus malignancies: treatment outcome and prognostic factors. *Head Neck.* 2009;31(10):1297-308.

50. Resto VA, Chan AW, Deschler DG, Lin DT. Extent of surgery in the management of locally advanced sinonasal malignancies. *Head Neck*. 2008;30(2):222-9.
51. Weber DC, Chan AW, Lessell S, McIntyre JF, Goldberg SI, Bussiere MR, et al. Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiother Oncol*. 2006;81(3):243-9.
52. Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW, Bush DA, Preston W, Grove RI, et al. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):494-500.
53. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, Lin DT, McIntyre JF, Barker FG, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(11):1242-9.
54. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB, Jr., Mendenhall WM, Nichols RC, et al. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):213-21.
55. Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, et al. Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2):434-43.
56. Hara I, Murakami M, Kagawa K, Sugimura K, Kamidono S, Hishikawa Y, et al. Experience with conformal proton therapy for early prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2004;27(4):323-7.
57. Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):348-52.
58. Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P. Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *J Urol*. 2002;167(1):123-6.
59. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Satoh H, Tsuboi K, Ishikawa S, et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the university of tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):467-71.
60. Widesott L, Amichetti M, Schwarz M. Proton therapy in lung cancer: clinical outcomes and technical issues. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2008;86(2):154-64.
61. Pijls-Johannesma M, Grutters JP, Lambin P, Ruyscher DD. Particle therapy in lung cancer: where do we stand? *Cancer Treat Rev*. 2008;34(3):259-67.

62. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1111-8.
63. Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):392-8.
64. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M, et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1120-6.
65. Noel G, Habrand JL, Jauffret E, de CR, Dederke S, Mammar H, et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol.* 2003;179(4):241-8.
66. Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, Renard LG, Fitzek MM, Munzenrider JE, et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(11):1370-8.
67. Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol.* 2007;83(2):123-32.
68. Winkfield KM, Linsenmeier C, Yock TI, Grant PE, Yeap BY, Butler WE, et al. Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):716-21.
69. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, Wolfgang J, Fullerton B, Yeap BY, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(4):979-86.
70. Timmermann B, Schuck A, Niggli F, Weiss M, Lomax AJ, Pedroni E, et al. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):497-504.
71. Luu QT, Loreda LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J.* 2006;12(2):155-9.
72. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand JL, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(2):399-406.

73. Fitzek MM, Linggood RM, Adams J, Munzenrider JE. Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(5):1348-54.
74. Libro Blanco Seor XXI. Análisis de la situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica. Madrid: Editores Médicos, S.A, Edimsa; 2010.
75. Jarosek S, Elliott S, Virnig BA. Proton beam radiotherapy in the U.S. Medicare population: growth in use between 2006 and 2009: Data Points # 10. 2011.
76. Proton treatment for cancer: a report for the National Radiotherapy Advisory Group. England: Department of Health; 2006.
77. Goozner M. The proton beam debate: are facilities outstripping the evidence? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):450-3.
78. Hadrontherapie. KCE reports vol 67 B. Belgium: Centre Fédéral d'expertise de soins de santé (KCE); 2007.
79. Macready N. The promise of protons in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(9):648-9.
80. Peeters A, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Reimoser S, De RD, Sevens JL, et al. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiother Oncol.* 2010;95(1):45-53.

