

# La hadronterapia en el tratamiento del cáncer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

AATRM Núm. 2007/20

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# La hadronterapia en el tratamiento del cáncer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
AATRM Núm. 2007/20

La hadronterapia en el tratamiento del cáncer / Paula Manchón, Josep Alfons Espinàs, Josep Maria Borràs. -- Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya, 2009.- 86 p; 24 cm.-- (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Ciencia e Innovación / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AATRM 2007/20)

1. Hadrones - Uso terapéutico 2. Cáncer 3. Radioterapia 4. Revisión

I. España. Ministerio de Ciencia e Innovación II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Cataluña. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

**Autores:**

Paula Manchón  
Josep Alfons Espinàs  
Josep Maria Borràs

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

Para citar este informe: 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, AATRM núm. 2007/20.

**Edita:** Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya  
Roc Boronat, 81-95  
08005 Barcelona  
[www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)

**Nipo:** 477-09-068-2

**ISBN:** 978-84-393-8073-3

**Depósito Legal:** B-26814-2009

© Ministerio de Ciencia e Innovación  
© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya

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

# La hadronterapia en el tratamiento del cáncer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

AATRM Núm. 2007/20

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM).



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación  
Agencia de Evaluación de  
Instituto  
Tecnologías Sanitarias  
de Salud  
Carlos III



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL



Plan de Calidad  
del Sistema Nacional  
de Salud



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut



# Índice de autores

**Paula Manchón**, Pla director d'oncologia, Departament de Salut,  
Generalitat de Catalunya

**Josep Alfons Espinàs**, Pla director d'oncologia, Departament  
de Salut, Generalitat de Catalunya

**Josep Maria Borràs**, Pla director d'oncologia, Departament  
de Salut, Generalitat de Catalunya

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Raymond Miralbell, jefe de Servicio de Radioncología de los Hospitales Universitarios de Ginebra, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ginebra y presidente del Swiss Proton Users Group, así como a la Dra. Carmen Ares, oncóloga radioterapeuta sénior del centro de radioterapia con protones del Instituto Paul Scherrer (Villigen, Suiza), su colaboración en la revisión externa de este informe.

Agradecemos a la Dra. María Cruz Lizuaín, jefa de Servicio de Física Médica y Protección Radiológica del Hospital Duran i Reynals de L'Hospitalet de Llobregat (Instituto Catalán de Oncología) sus aportaciones y sugerencias en el proceso de elaboración de este informe, así como la revisión del mismo.



# Índice

<b>Resumen</b>	11
<b>Introducción</b>	13
1. Justificación	13
2. Antecedentes	13
3. Objetivo	24
<b>Metodología</b>	25
<b>Resultados</b>	29
1. Revisión de revisiones	29
2. Tipo de estudios incluidos	34
3. Análisis de los resultados	35
4. Resultados globales de la revisión	53
<b>Discusión</b>	55
<b>Bibliografía</b>	59
<b>Anexos</b>	65
Tablas de metodología	66
Tablas de resultados por patología	73



# Resumen

**Objetivo:** Revisar revisiones de la literatura científica publicadas sobre las indicaciones y la eficacia de la hadronterapia (protones e iones ligeros).

**Diseño del estudio:** Revisión sistemática de artículos de revisión.

**Metodología:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de revisiones de estudios con resultados clínicos con terapia de hadrones en pacientes oncológicos en las principales bases de datos.

**Resultados:** Se han identificado 370 publicaciones, de las que finalmente se han incluido 12: 9 revisiones generales de cáncer y 3 revisiones específicas de un tipo de cáncer.

La mayoría de los estudios incluidos en las revisiones analizan la eficacia de la radioterapia con protones respecto a un menor número de estudios sobre la eficacia de la radioterapia con iones. En relación con la eficacia de la radioterapia con protones, el tipo de estudio mayoritario es la serie de casos retrospectiva. Los resultados clínicos de las series más extensas sugieren que la mejor distribución de la dosis propia de los protones podría traducirse en beneficios clínicos para determinados tumores, como el melanoma de la úvea y los cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo, respecto a la radioterapia convencional.

En cuanto a la radioterapia con iones, en el caso de los carcinomas adenoides quísticos, muestra mejores resultados que la radioterapia convencional, principalmente en series de casos prospectivas y en ensayos clínicos no aleatorizados.

**Conclusiones:** 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.

# Executive summary

**Objective:** To review published reviews of hadron (proton and light ion) therapy indications and its clinical efficacy.

**Study design:** Systematic review of review reports.

**Methodology:** Most important data bases were searched systematically. Reviews on clinical results of hadron therapy for oncological patients were included.

**Results:** Of the 370 publications identified, 12 were included. There were 9 general reviews on cancer and 3 reviews on a specific cancer.

The majority of the studies included in the reviews analyzed the efficacy of proton therapy rather than ion therapy. Most of these studies were retrospective case series.

Clinical results suggested that best dose distribution characterizing proton therapy could be translated into clinical benefits for uveal melanoma, skull base chordomas and chondrosarcomas.

Better results than conventional radiotherapy have been also suggested in several prospective case series and a non randomized clinical trial of patients with adenoid cystic carcinoma treated with ion radiotherapy.

**Conclusions:** Firm conclusions about the efficacy of hadron therapy can not be made because of significant methodological gaps of the available evidence. Appropriate assessment of the clinical performance of hadron therapy should be performed. In the meantime, available data suggest that in some low frequency tumours, benefits of hadron therapy could be significant.

# Introducción

## 1. Justificación

La hadronterapia, radioterapia que utiliza protones, neutrones o iones, presenta ventajas al permitir 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 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.

La complejidad y el alto coste de instalación y funcionamiento de un centro de hadronterapia 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.

Actualmente, existen en el mundo unos 30 centros de hadronterapia, ninguno de ellos en España.

El conocimiento de las indicaciones clínicas en las que la hadronterapia se ha demostrado efectiva ha de servir de base para la definición de la política asistencial y de investigación sobre este tratamiento. En este sentido, el Ministerio de Sanidad y Política Social, en el marco del Plan Nacional de Calidad, ha propuesto la realización de un informe sobre la hadronterapia en el que se revisen la evidencia científica publicada sobre sus indicaciones y la experiencia mundial de su utilización.

## 2. Antecedentes

### 2.1. La radioterapia

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 contribuye a la curación, habitualmente en combinación con otros tratamientos, como la cirugía y la quimioterapia.

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.

A medida que se producen las interacciones entre las radiaciones y los átomos de las células, la energía de cada radiación incidente disminuye, reduciéndose la velocidad de la partícula y aumentando las probabilidades de que haya una nueva interacción. El depósito de energía no es uniforme, sino progresivo a lo largo del trayecto, ya que es al final del recorrido de la partícula incidente cuando más interacciones tienen lugar.

El efecto de irradiar un tumor no depende sólo 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) que es específica de cada tipo de radiación y el contenido de oxígeno de los tejidos irradiados.

La dosis de radiación es la medida de la energía absorbida por unidad de masa de tejido y su unidad es el Gray (Gy). La misma dosis de distintos tipos de radiación no produce, sin embargo, los mismos efectos biológicos, debido al patrón de depósito de energía a escala microscópica. Para comparar diferentes tipos de radiación, siendo el patrón los rayos X, se define la eficacia biológica relativa (RBE), que es el cociente entre la dosis de rayos X de 250 KeV y la dosis de radiación necesaria para producir el mismo efecto biológico ( $RBE = D_{250}/D_r$ ). La RBE está determinada por el número de fracciones, la dosis por fracción, la dosis total de radiación y la calidad de la radiación (LET).

Una de las limitaciones en la aplicación clínica de este tratamiento es la aparición de toxicidad y complicaciones a medio y largo plazo, derivadas de la irradiación del tejido sano que rodea el tumor. Con el objetivo de minimizar este problema, el oncólogo radioterapeuta puede modular algunos factores que influyen en el efecto de las radiaciones ionizantes, como la dosis total de tratamiento, el fraccionamiento (o reparto de la dosis en el tiempo), el intervalo temporal entre fracciones de la radioterapia, la LET de la radiación administrada y la asociación con un tratamiento de quimioterapia<sup>1</sup>.

Otros factores que influyen en el efecto de la radioterapia serían la radiosensibilidad intrínseca del tejido, la fase del ciclo celular en que se encuentra la célula y la oxigenación de ésta.

Además de estos aspectos radiobiológicos, también se ha buscado la optimización de los resultados del tratamiento radioterápico en relación con la protección de órganos sanos mediante nuevas estrategias tecnológicas.

En primer lugar, fueron las mejoras tecnológicas que se observaron en la evolución de los equipos de radioterapia externa (pasando de los equipos iniciales de rayos X a las unidades de cobalto que, a su vez, han sido progresivamente sustituidas por aceleradores lineales de electrones), junto con la aparición de colimadores multiláminas para la colimación del haz, las que permitieron una administración de dosis absorbida con mayor precisión y energía.

Posteriormente, la utilización de técnicas avanzadas de diagnóstico por la imagen, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y, recientemente, la posibilidad de aplicar la tomografía por emisión de positrones (PET) ha contribuido a una mejor definición del volumen tumoral, aumentando también la precisión del tratamiento.

El desarrollo de procesos informáticos ha permitido planificar tratamientos aún más precisos con fotones y electrones, dando lugar a la terapia conformacional dinámica (3D-CRT, del inglés *three-dimensional conformal radiotherapy*) y a la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, del inglés *intensity-modulated radiation therapy*)<sup>2</sup>, mejorando así de forma muy significativa la conformación de la dosis en el volumen blanco y aumentando asimismo el control de la enfermedad.

La utilización de técnicas dirigidas de imagen 4D permite la administración de dosis en volúmenes blanco móviles (IGRT, del inglés *image guided radiation therapy*).

De manera paralela, la braquiterapia, que ha tenido un importante desarrollo en los últimos años (alta tasa de dosis, por ejemplo), ha permitido aumentar la eficacia y reducir los efectos adversos en los tejidos sanos mediante el acercamiento de la fuente de radiación a la masa tumoral.

Globalmente, las indicaciones de tratamiento oncológico con radioterapia convencional de acuerdo con la evidencia científica pueden mejorar los resultados en aproximadamente el 52% de los pacientes diagnosticados con cáncer<sup>3</sup>.

Actualmente, la radioterapia externa con protones o iones ligeros (hadronterapia) se presenta como un paso más hacia la mejora potencial del

tratamiento radioterápico debido a las particulares propiedades físicas y radiobiológicas de estas partículas.

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, aproximadamente 50.000 pacientes han sido tratados con este tipo de radioterapia, principalmente con protones.

## 2.2. Los hadrones<sup>4, 5</sup>

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 también como iones ligeros (número atómico  $[Z] \leq 10$ ) o iones pesados, como el silicio y el argón.

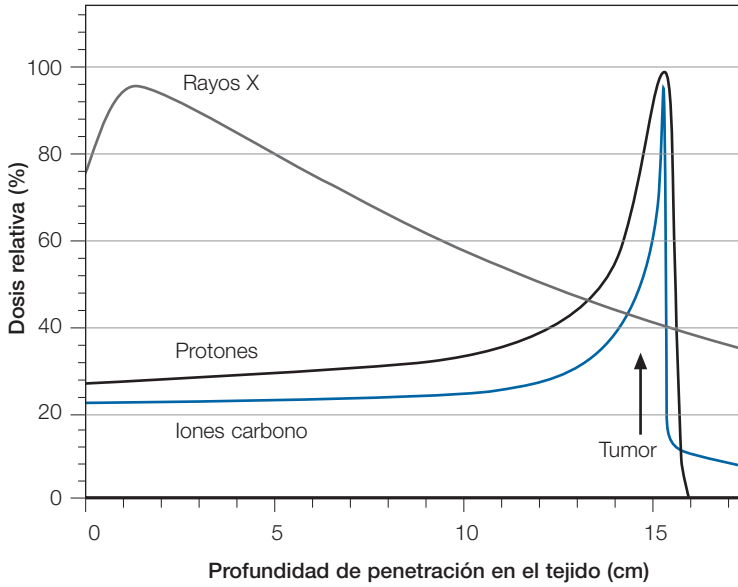
### Protones e iones

Las propiedades físicas y biológicas de los protones e iones ofrecen ventajas dosimétricas en comparación con la irradiación con fotones o electrones de los aceleradores lineales convencionales<sup>6,7</sup>.

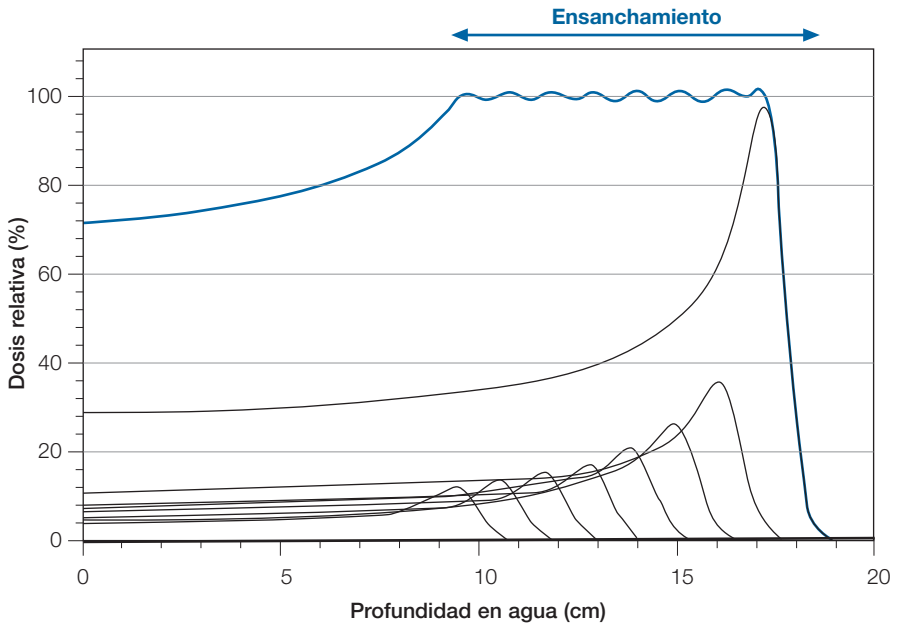
Para empezar, la deposición de energía y su correspondiente distribución de dosis en el organismo es inversamente proporcional a la energía de las partículas: aumenta en las zonas más profundas cuando la energía disminuye. De hecho, la mayor parte de la energía se deposita en los últimos milímetros de la trayectoria: el pico de Bragg (Figura 1). Tras éste, 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*) más útil para el tratamiento (Figura 2). Esto puede conseguirse de dos formas, bien interponiendo un material absorbente de espesor variable en la trayectoria del haz, o bien modulando la energía del haz durante la irradiación.

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



**Figura 2. Ensanchamiento del pico de Bragg**



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, el 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 radiorresistentes<sup>8</sup>.

Al administrar la radiación de forma más precisa y localizada, la radioterapia con protones e iones permitiría aplicar mayores dosis de radiación sin aumentar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes<sup>9</sup> y/o aplicar la misma dosis terapéutica con menor toxicidad o efectos adversos, como la aparición de neoplasias radioinducidas en pacientes pediátricos<sup>10</sup>.

### Neutrones rápidos<sup>5,11</sup>

Son partículas que pierden su energía al penetrar en la materia, fundamentalmente al interactuar con el núcleo, provocando la emisión de partículas cargadas secundarias responsables de la ionización del medio y, por tanto, de la dosis. Debido a este amplio espectro de partículas secundarias producidas en la ionización, la anchura del LET de los neutrones es muy superior a la de los fotones (globalmente de 50 a 100 veces superior). Su RBE es también muy superior a la de los fotones, pero también a la de los protones e iones. La distribución de la dosis en profundidad de los neutrones es similar a la de los fotones. Se trata de haces difíciles de colimar que no se pueden emplear fácilmente en terapia conformada.

A pesar de las ventajas radiobiológicas que presentan los neutrones frente a los fotones, y que podrían dar mejores resultados en el tratamiento de tumores profundos radiorresistentes, actualmente su uso no aumenta por no haberse incorporado aún a este tipo de haces las ventajas de los tratamientos isocéntricos y de un buen sistema de colimación.

Un tipo especial de tratamiento con neutrones es la terapia por captura de neutrones con boro (BNCT, del inglés *boron neutron capture therapy*), que se basa en que algunos compuestos de boro se pueden acumular en ciertos tumores, particularmente en los cerebrales.

## 2.3. Aceleradores de hadrones<sup>4, 5</sup>

En hadronterapia 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 sólo 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 es más grande que el ciclotrón.

A la salida del acelerador, las partículas son transportadas 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 permite 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*)<sup>7,12,13</sup>.

## 2.4. Experiencia mundial

La utilización de protones e iones la propuso por primera vez Robert Wilson<sup>14</sup> en 1946, y los primeros tratamientos con protones se llevaron a cabo en el Lawrence Berkeley Laboratory (EEUU) en 1954 (Figura 3). Varios centros, actualmente inactivos, le sucedieron: Uppsala (Suecia, 1957-1976), Berkeley (EEUU, 1957-1992), Harvard (EEUU, 1961-2002), Dubna (Rusia, 1967-1974), TRIUMF (Canadá, 1979-1994), PSI-SIN (Suiza, 1980-1993) y Louvain-La-Neuve (Bélgica, 1991-1993).

Según el Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG)<sup>15</sup>, hoy existen en el mundo unos 30 centros de hadronterapia donde se utilizan protones e iones como partículas de radiación, habiéndose tratado hasta ahora cerca de 50.000 pacientes (principalmente con protones). El volumen de pacientes tratados según el centro varía de 49 a 11.414.

La mayoría de estos centros están localizados en laboratorios de física de partículas, no en hospitales. Los protones son las partículas que se utilizan más, siendo sólo tres los centros donde se usan iones (Tabla 1). La instalación HIMAC en Chiba (Japón) empezó a tratar a pacientes con iones carbono en 1994 y ya han tratado a casi 4.000, siendo el centro que acumula mayor experiencia clínica<sup>8</sup>.

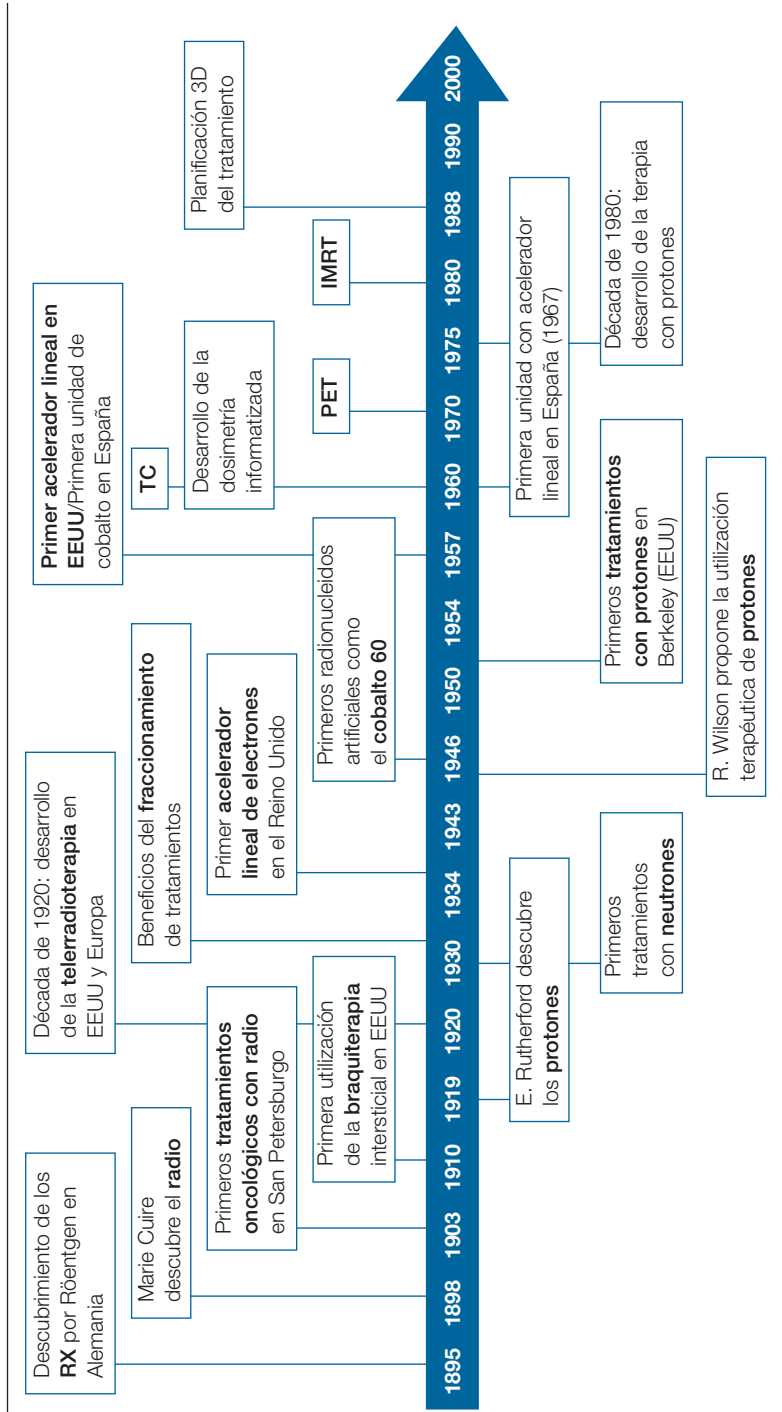
Están en proyecto una veintena más de centros, de los cuales más de la mitad ya están en construcción<sup>16</sup>. La mayoría de estos nuevos centros estarán ubicados en hospitales universitarios con experiencia en técnicas modernas de radioterapia con fotones. Los países implicados en estos proyectos son Alemania, Austria, EEUU, Francia, Italia, Sudáfrica y Suiza.

En cuanto a la radioterapia con neutrones, en 1996 había 10 centros en funcionamiento. En la actualidad no se prevé la construcción de ningún nuevo centro de radioterapia con este tipo de partículas<sup>5,17</sup>.

Algunos centros disponen de aceleradores pequeños para tratamientos con protones de energías de 60-70 MeV (son los más antiguos) para tratar lesiones no profundas, pero éstos son más escasos que los centros en los que se dispone de un rango mayor de energía que permite tratar tumores situados a cualquier profundidad.

Los centros de hadronterapia recientemente construidos y los que se proyecta construir son centros de investigación cuya actividad principal será la de tratar procesos oncológicos de un centro hospitalario.

**Figura 3. La historia de la radioterapia**



RX: rayos X; TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; IMRT: radioterapia de intensidad modulada

**Tabla 1. Centros de hadronterapia (no neutrones), número y tipo de pacientes tratados**

Centro	País	Partícula	Haz	Inicio	N <sup>(a)</sup>	Tumores estudiados <sup>(b)</sup>
<b>Europa (oeste)</b>						
Uppsala	Suecia	protones	horiz.	1989	840	meningioma
PSI, Villigen	Suiza	protones	horiz.	1984	4.875	oculares, óseos base cráneo, pediátricos, cabeza y cuello, próstata, meningioma
PSI, Villigen	Suiza	protones	<i>gantry</i>	1996	320	
Niza	Francia	protones	horiz.	1991	3.129	oculares
CPO, Orsay	Francia	protones	horiz.	1991	4.143	oculares, óseos base cráneo, pediátricos, cabeza y cuello, meningioma
Clatterbridge	Reino Unido	protones	horiz.	1989	1.701	oculares
INFN-LNS, Catania	Italia	protones	horiz.	2002	151	
G.S.I. Darmstadt	Alemania	iones	horiz.	1997	384	óseos base cráneo, cabeza y cuello
HMI, Berlín	Alemania	protones	horiz.	1998	1.014	
<b>Europa (este)</b>						
ITEP, Moscú	Rusia	protones	horiz.	1969	4.024	oculares
San Petersburgo	Rusia	protones	horiz.	1975	1.327	
Dubna	Rusia	protones	horiz.	1999	402	
<b>Asia</b>						
HIMAC, Chiba	Japón	iones	horiz., vert.	1994	3.795	oculares, cabeza y cuello, pulmón
NCC, Kashiwa	Japón	protones	<i>gantry</i>	1998	552	próstata, pulmón
HIBMC, Hyogo	Japón	protones	<i>gantry</i>	2001	1.658	
HIBMC, Hyogo	Japón	iones	horiz., vert.	2002	271	
PMRC, Tsukuba	Japón	protones	<i>gantry</i>	2001	1.188	óseos base cráneo, cabeza y cuello, pulmón
Shizuoka	Japón	protones	<i>gantry</i> , horiz.	2003	57	
Wakasa WERC, Tsuruga	Japón	protones	horiz., vert.	2002	49	
WPTC, Zibo	China	protones	<i>gantry</i> , horiz.	2004	537	
NCC, Ilsan	Corea Sur	protones	<i>gantry</i> , horiz.	2007	155	
<b>Norteamérica</b>						
LLUMC, Loma Linda	CA, EEUU	protones	<i>gantry</i> , horiz.	1990	11.414	oculares, óseos base cráneo, pediátricos, cabeza y cuello, próstata, pulmón, mama, carcinoma hepatocelular, otros (schwannoma vestibular, craneofaringioma, adenoma pituitario)
MPRI	IN, EEUU	protones	horiz.	1993	379	
UCSF	CA, EEUU	protones	horiz.	1994	920	oculares (iones He)
NPTC, MGH Boston	MA, EEUU	protones	<i>gantry</i> , horiz.	2001	2.710	oculares, óseos base cráneo, pediátricos, cabeza y cuello, próstata, meningioma, otros (schwannoma vestibular, craneofaringioma, glioma)
MD Anderson Cancer Center, Houston	TX, EEUU	protones	<i>gantry</i> , horiz.	2006	527	
FPTI, Jacksonville	FL, EEUU	protones	<i>gantry</i> , horiz.	2006	360	
TRIUMF, Vancouver	Canadá	protones	horiz.	1995	130	
<b>África</b>						
iThemba Labs	Sudáfrica	protones	horiz.	1993	500	meningioma

(a) Número de pacientes tratados

(b) Según las publicaciones incluidas en las revisiones en este estudio

Un centro típico de radioterapia de partículas constaría, principalmente, de las zonas siguientes: un área de tratamiento con tres o cuatro salas (una con haz fijo y 2 o 3 con *gantry*), un área de simulación con sistemas de imagen y planificación geométrica para verificar el posicionamiento del paciente, el volumen a irradiar y los tejidos normales, un área de física médica donde se haga la planificación dosimétrica y varias áreas para consultas, administración, investigación y docencia.

## 2.5. Situación en España<sup>18</sup>

La primera instalación de una unidad de radioterapia con bomba de cobalto en España fue en 1957 (Figura 3). A pesar del trabajo de algunos profesionales notables en el campo de la radioterapia, a finales de la década de 1960 y principios de la de 1970 la radioterapia española se caracterizaba por contar con tecnología radioterápica obsoleta como consecuencia de la insuficiente planificación del gobierno en materia sanitaria. Esto ha representado un desfase respecto a otros países, como por ejemplo Estados Unidos, donde el primer acelerador lineal se instaló en 1957, diez años antes que en España.

Desde entonces se ha invertido notablemente en este sector, de manera que en los últimos años los recursos de oncología radioterápica se han ido equiparando progresivamente a los estándares aceptados en otros países europeos<sup>19</sup>.

En cuanto al tratamiento radioterápico con protones e iones de carbono, 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 referencia que serán objeto de financiación adicional para que se pueda priorizar este tratamiento de forma adecuada<sup>20</sup>. Hasta el momento, varias comunidades autónomas han manifestado interés por tener un centro de hadronterapia, pero no hay actualmente ninguno construido.

## 2.6. Costes comparativos de la hadronterapia y la radioterapia convencional

En cuanto a costes, la radioterapia con hadrones es considerablemente más cara que la convencional<sup>21</sup>. No se trata sólo de la inversión que representa la construcción de la infraestructura y el equipamiento, sino que también el funcionamiento del centro tiene un coste superior.

Según un informe de evaluación sobre hadronterapia del Centre fédéral d'expertise de soins de santé de Bélgica, publicado en 2007, se estima 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 sería, aproximadamente, de entre 120 y 158 millones de euros<sup>22</sup>. En cuanto al coste del tratamiento completo, oscila entre 15.000 y 40.000 euros, según el centro, la estrategia terapéutica y el régimen de fraccionamiento, e incluye primera visita, planificación del tratamiento, tratamiento y primer control postratamiento.

Por otra parte, se ha estimado que la razón de costes entre un centro de protones y uno convencional, ambos equipados con tecnología avanzada, es de aproximadamente 2,4<sup>23</sup>. El incremento es ocho veces mayor si se trata de un centro de iones ligeros<sup>24</sup>.

El aumento de la comercialización de este equipamiento debería reducir los costes<sup>6</sup>. De hecho, la razón de costes entre un centro de protones y uno convencional comentada previamente podría disminuir de 2,4 a 1,7 en los próximos cinco a diez años<sup>23</sup>.

En resumen, la complejidad y el alto coste de la instalación y funcionamiento de un centro de hadronterapia hacen necesario priorizar su utilización en aquellas indicaciones en las cuales su beneficio clínico en relación con el tratamiento radioterápico convencional podría justificar su mayor coste. De ahí la necesidad de realizar una revisión sistemática de dichas indicaciones como instrumento de planificación de uno o varios centros en España.

### 3. Objetivo

Revisar las revisiones de la literatura científica publicada sobre las indicaciones y la eficacia de la hadronterapia.

# Metodología

Hemos considerado más adecuado realizar una revisión de revisiones que una revisión de otro tipo de estudio por dos motivos principales. Por una parte, de la extensa bibliografía existente en relación con la hadronterapia, la gran mayoría son estudios observacionales cuya metodología no permite realizar una síntesis cuantitativa de los datos. Por otra parte, las revisiones recientes de la bibliografía publicadas sobre hadronterapia son numerosas.

Para la obtención de las revisiones se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos (Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE], MEDLINE y The Cochrane Library). No se ha realizado búsqueda de literatura gris.

Los criterios de inclusión de las revisiones han sido que se tratase de revisiones de estudios con resultados clínicos con terapia de hadrones y en pacientes oncológicos.

En cuanto a la lengua de publicación, se han incluido los estudios publicados en inglés, español y francés.

Las palabras clave siguientes se han utilizado en conjunción con terminología general de cáncer: cancer\*, tumor\*, tumour\*, malignan\*, oncolog\*, carcinoma\*, neoplas\*, mass\*, growth\*; y de efectividad clínica: (“Treatment Outcome”[Mesh], Clinic\* AND Effective\*, clinical AND effectiveness y \*therapeutic use) alpha particle\*, beam irradiation\*, beam radiation; beam therap\*, boron neutron capture, charged particle\*, hadron therap\*, hadrontherap\*, heavy ion\*, ion therap\*, iontherap\*, light ion\*, linear energy transfer, neutron capture therapy, neutron therap\*, neutrontherap\*, pion therap\*, piontherap\*, proton therap\*, proton therap\*, protons.

Los límites utilizados han sido: que se tratase de estudios en humanos, de revisiones, metaanálisis o guías de práctica clínica como tipo de publicación, y por último, que se hubiesen publicado en los últimos diez años (hasta enero de 2008 incluido). Se han obtenido 370 publicaciones.

Después de la lectura de los *abstracts* (resúmenes) por dos miembros del equipo investigador, se han incluido 38 publicaciones.

A continuación, con el objetivo de actualizar la bibliografía de las revisiones obtenidas, se han buscado, en las diferentes bases de datos, publicaciones relevantes aparecidas hasta enero de 2008 incluido utilizando como límites que se tratase de estudios de tipo ‘ensayo clínico aleatorizado’.

Las revisiones identificadas mediante la búsqueda bibliográfica han sido leídas críticamente mediante el instrumento CASPE de lectura crítica de revisiones y evaluadas según su calidad metodológica<sup>25, 26</sup>.

Los datos de interés han sido extraídos en tablas estructuradas de resumen que fueron diseñadas especialmente para este estudio.

En una primera tabla se tuvieron en cuenta las siguientes variables de las revisiones incluidas:

- Numeración de la revisión.
- Título, autores, referencia.
- Características de la búsqueda: palabras clave, periodo de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión.
- Resultados de la búsqueda: número de estudios incluidos, número total de pacientes incluidos en el total de estudios, tipos de tumores estudiados.
- Tipo de revisión: sistemática (S), narrativa (N), semisistemática (S-S).
- Comentarios sobre la calidad del estudio.

A continuación, se extrajeron los datos siguientes en diferentes tablas, una para cada tipo de patología estudiada (ver Anexo).

- Tipo de estudios incluidos: ensayo clínico aleatorizado (RCT), ensayo clínico no aleatorizado (NRCT), estudio de cohortes (prospectivo o retrospectivo), estudio comparativo de series de casos, estudio de series de casos (prospectivo o retrospectivo) y estudio dosimétrico.
- Primer autor y año de publicación del estudio.
- Volumen de pacientes incluidos en cada estudio (n).
- Características de la patología estudiada: localización tumoral y estadio.

- Tipo de intervención: técnica radioterápica utilizada (iones, protones, fotones), dosis de radiación (fraccionamiento si está especificado en las revisiones o en el estudio) y, en el caso de existir, técnica comparada.
- Resultados: medidas de resultado (supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, control tumoral local, toxicidad [efectos adversos a corto y medio plazo], calidad de vida, medidas funcionales, marcadores bioquímicos y estado endocrino).

Cuando se ha considerado necesario, por ejemplo en caso de datos divergentes para un mismo estudio en diferentes revisiones, se han estudiado individualmente uno o varios de los estudios incluidos en las revisiones mediante el análisis del resumen o del texto completo, en cuyo caso éstos están referenciados en el texto. Aquellas publicaciones provenientes del mismo centro, incluyendo las actualizaciones, con las mismas patología, intervención y fecha de tratamiento y cuyas poblaciones se solapan, se han agrupado. En este caso, de entre los estudios agrupados, se han tenido en cuenta las características y los resultados del estudio más numeroso y actual, con excepción de los casos en los que se disponía de una ponderación de los resultados<sup>17</sup>.

Se ha realizado una síntesis cuantitativa del tipo de estudios incluidos en las diferentes revisiones (Tabla 2) además de una síntesis global de los resultados por tipo de tumor o localización anatómica (Tabla 3). En éstas, aquellas publicaciones provenientes del mismo centro, incluyendo las actualizaciones, con las mismas patología, intervención y fecha de tratamiento, y cuyas poblaciones se solapan, se han contabilizado como un solo estudio. En este caso, de entre los estudios agrupados, el número de pacientes que se ha tenido en cuenta ha sido el del estudio más numeroso y actual (Tabla 3).

En la síntesis de los resultados por tipo de tumor se ha incluido una valoración de la comparación de la eficacia de los resultados entre radioterapia con hadrones y radioterapia convencional.

Finalmente, se han sintetizado los resultados de eficacia de la radioterapia de hadrones a nivel global (Tabla 3) según el tipo de tumor o la localización anatómica en relación con su comparación con los resultados de radioterapia convencional. En esta apreciación, se han tenido en cuenta el tipo y la calidad de la evidencia incluidos en las diferentes revisiones junto al número de pacientes estudiados.

**Tabla 2. Tipo de estudios incluidos en las revisiones**

Tipo de estudio	Protones Núm. de estudios (Núm. de publicaciones)	iones Núm. de estudios (Núm. de publicaciones)
Ensayos clínicos aleatorizados	4 (4)	1 (1)
Ensayos clínicos no aleatorizados	1 (1)	4 (5)
Estudios de cohortes	2 (2)	0
Estudio comparativo de series	1 (1)	1 (1)
Series de casos prospectiva	10 (11)	6 (8)
Series de casos retrospectiva	36 (58)	2 (2)
Estudios dosimétricos	14 (14)	0

**Tabla 3. Resultados globales**

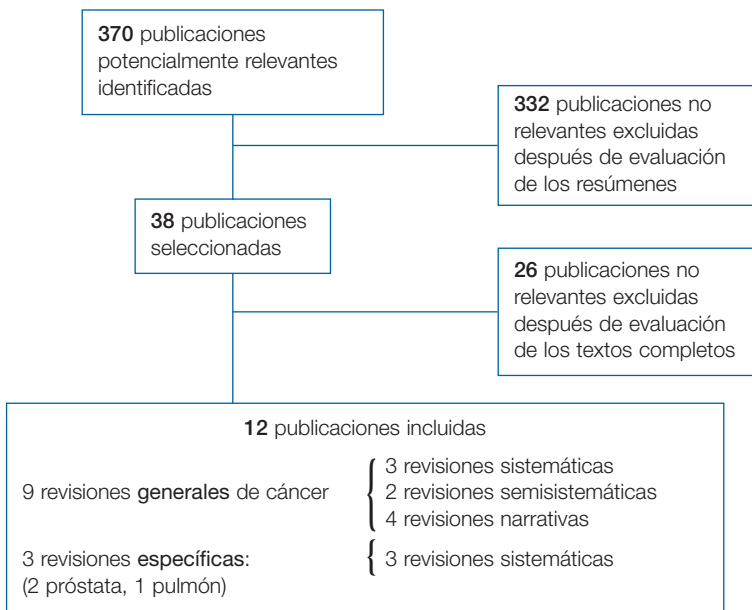
Localización anatómica o tipo de tumor	Protones			iones		
	Núm. de estudios (publicaciones)	Núm. de pacientes	Resultados	Núm. de estudios (publicaciones)	Núm. de pacientes	Resultados
Melanoma de la úvea	12 (18)	9.437	Probablemente superior	He:2 (2) Ca:1 (2)	He: 433 Ca: 57	Similar
Tumores pediátricos	18 (18)	169	Probablemente superior			
Cordomas y condrosarcomas base del cráneo	8 (20)	676	Probablemente superior o similar	He y Ne: 1 (1) Ca: 2 (2)	He y Ne: 80 Ca: 98	Indefinido
Tumores de cabeza y cuello	10 (10)	123	Indefinido	1(1)	36	Indefinido
ACQ adeno-carcinoma quístico				1 (1)	29	Probablemente superior
Tumores de próstata	7 (11)	>2.000	Similar	1 (3)	201	Similar
Tumores de pulmón	5 (5)	214	Similar	5 (5)	342	Similar
Meningioma	8 (9)	220	Similar			

# Resultados

## 1. Revisión de revisiones

Se obtuvieron 370 publicaciones mediante búsqueda bibliográfica (Figura 4). Como en la revisión de Lodge *et al.* sobre la eficacia de la hadronterapia, los estudios sobre eficacia de radioterapia con haces de neutrones no se han considerado en este estudio porque el futuro inmediato de la hadronterapia está esencialmente relacionado con protones e iones y no hay, en nuestro conocimiento, planes de construcción de ningún centro de radioterapia con neutrones<sup>17</sup>.

**Figura 4. Procedimiento de selección de las revisiones**



Después de la lectura de los resúmenes, se seleccionaron 38 publicaciones. Se analizó el texto completo de éstas y se excluyeron 26 de ellas por no adecuarse al objetivo de este estudio. La lectura y la selección de los resúmenes y de los artículos completos las realizaron dos miembros del equipo investigador; los desacuerdos se resolvieron mediante consenso.

Todas las revisiones incluidas evalúan la eficacia de la radioterapia con algún tipo de partícula cargada, principalmente protones y/o iones, en el tratamiento del cáncer. De las nueve revisiones que tratan este tema en todo tipo de tumores (a partir de ahora generales), seis se centran en la radioterapia con protones<sup>5,6,27-30</sup> y tres incluyen también la radioterapia con iones<sup>7,17,31</sup>. Además, se ha incluido una revisión de la eficacia de la radioterapia con partículas cargadas en cáncer de pulmón<sup>32</sup>, una revisión sobre la radioterapia en cáncer de próstata que incluye radioterapia con hadrones<sup>33</sup> y un informe de la AHQR (Agency for Healthcare Quality and Research) sobre las terapias para el cáncer de próstata que incluye una revisión sobre la eficacia de la radioterapia con protones<sup>34</sup>.

La metodología utilizada en las revisiones es variable: de las nueve revisiones generales, dos son propiamente sistemáticas<sup>17,27</sup>, una es un análisis complementario de una de las revisiones sistemáticas<sup>28</sup>, dos revisiones son semisistemáticas<sup>5,7</sup> y cuatro son revisiones narrativas<sup>6,29-31</sup>; las dos revisiones específicas de próstata<sup>33,34</sup> y la de pulmón<sup>32</sup> son sistemáticas.

En todas las revisiones generales los resultados están agrupados por localización tumoral, como los oculares, los prostáticos o los pulmonares, a excepción de los tumores en pacientes pediátricos, que forman un grupo separado en la mayoría de revisiones que los incluyen. El tipo de agrupación coincide globalmente entre las revisiones pero su número varía entre 6 y 10, siendo las dos revisiones mixtas las que más indicaciones evalúan.

## 1.1. Revisiones sistemáticas

Las dos revisiones sistemáticas de Olsen *et al.*<sup>27</sup> y de Lodge *et al.*<sup>17</sup> contienen un apartado de métodos en el que se detallan la búsqueda bibliográfica, los criterios de inclusión de los estudios y el tipo de análisis.

La revisión de Lodge *et al.* se ha realizado según los criterios de la Cochrane, siendo el primer autor miembro de la Cochrane Cancer Network.

Ninguno de los autores de estas dos revisiones sistemáticas está afiliado a un centro de radioterapia con hadrones. Sin embargo, Lodge *et al.* consultaron a especialistas en el campo de la radioterapia, de los que varios son expertos en radioterapia afiliados a un centro de hadronterapia.

Las fuentes consultadas por Olsen *et al.* son exclusivamente Medline y Embase, mientras que Lodge *et al.*, además de estas dos, han consultado

otras seis bases de datos, como The Cochrane Library y DARE, y dos más sobre análisis económico.

En la revisión de Lodge *et al.* se evalúa la eficacia clínica de la radioterapia con hadrones, por lo que la búsqueda bibliográfica incluye estudios con protones, iones y neutrones. Sin embargo en el análisis se excluyen los estudios de radioterapia con neutrones por su menor protagonismo en la hadronterapia actual. Esta revisión también incluye un análisis de la bibliografía sobre coste-efectividad de la terapia con hadrones.

La revisión de Olsen *et al.* se centra en la eficacia clínica de la radioterapia con protones.

Estas dos revisiones sistemáticas difieren en los criterios de selección de los estudios. En la revisión de Lodge *et al.* se incluyen estudios de más de 20 pacientes, mientras que en la revisión de Olsen *et al.* se incluyen sólo estudios de más de 50 pacientes, excepto en el caso de estudios pediátricos.

El periodo de búsqueda es muy parecido: el estudio de Olsen *et al.* incluye estudios publicados hasta marzo de 2006 y el de Lodge *et al.*, hasta enero de 2007.

El tipo de estudios incluido es el mismo, pero los clasifican de manera distinta.

El número de estudios incluidos es significativamente diferente: en la revisión de Lodge *et al.* se incluyen 186 estudios (137 de protones y 49 de iones), mientras que en la de Olsen *et al.* se incluyen 54 estudios sobre la eficacia clínica de la radioterapia con protones. En la revisión de Olsen *et al.* los estudios con solapamiento de poblaciones de pacientes se han agrupado por centros de tratamiento, mientras que en la de Lodge *et al.* se analizan todos los estudios individualmente. Sin embargo, en esta última, cuando el tipo de tumor tratado es similar, los resultados de los estudios se combinan cuantitativamente y se comparan según el tipo de radioterapia recibida, incluyendo estudios de radioterapia con fotones: así, obtienen resultados globales de estudios de radioterapia con protones, iones y fotones. La metodología de búsqueda y selección de los estudios de eficacia de radioterapia con fotones no está especificada.

En cuanto a los resultados, la revisión de Olsen *et al.* es una de las dos revisiones generales en las que se analiza un menor número de indicaciones de radioterapia con protones, con sólo seis grupos de tumores. La revisión

de Lodge *et al.* analiza ocho grupos de tumores como potenciales indicaciones de radioterapia con protones y/o iones entre los que no se encuentran los tumores pediátricos, presentes en todas las otras revisiones generales.

El estudio de Brada *et al.*<sup>28</sup> se presenta por sus autores como un análisis complementario y actualizado de la revisión de Lodge *et al.* que sólo incluye estudios de radioterapia con protones. La actualización y revisión originales están publicadas en el 2007 en diferentes revistas. A pesar de que la metodología es la misma, en la actualización no se incluyen dos estudios que están incluidos en la revisión original (Debus *et al.*, de cordomas, y Bush *et al.*, de pulmón). Aun incluyendo y analizando los mismos estudios, las conclusiones referentes a tumores oculares son diferentes: mientras que en la revisión original se comenta que los superiores resultados de la terapia con protones y la terapia con iones apoyan la hipótesis de que su mejor distribución respecto a la radioterapia convencional se traduce en beneficio clínico (en tumores grandes y localizaciones específicas [úvea]), en su actualización se dice que no hay evidencia de la superioridad de la radioterapia con protones.

Después de su análisis mediante el instrumento de evaluación de revisiones CASPE, se ha determinado la calidad de estas tres revisiones como 1+ (Anexo 1).

La revisión de Pijls-Johannesma *et al.*<sup>32</sup> sobre la eficacia de la radioterapia con partículas cargadas en el cáncer de pulmón es una actualización del apartado correspondiente al cáncer de pulmón de la revisión de Lodge *et al.*, que incluye tres estudios más que éste (uno de protones y dos de iones), publicados en 2007. En conclusión, los autores coinciden con sus predecesores en la necesidad de obtener evidencia de mayor nivel para la estandarización de este tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón.

La revisión sobre radioterapia en cáncer de próstata de Nilsson *et al.*<sup>33</sup> también es sistemática e incluye un apartado en el que analiza la radioterapia con hadrones. Esta revisión incluye sólo cinco de los once estudios incluidos en las diferentes revisiones. Es la única revisión en la que se da una recomendación clara sobre la indicación de radioterapia con protones en el tratamiento del cáncer de próstata: “La escalación de dosis en pacientes con enfermedad de riesgo medio y alto puede ser realizada con un *boost* de radioterapia conformacional en 3D con fotones o protones”.

La revisión sobre la eficacia de la radioterapia con protones incluida en el informe de la AHQR<sup>34</sup> sobre las terapias para el cáncer de próstata se

basa en una revisión sistemática. A pesar de que no incluye todos los estudios analizados en las diversas revisiones, aparecen los de mayor nivel de evidencia. El informe concluye que no hay evidencia directa de que la terapia con protones sea mejor que otros tratamientos para los pacientes con cáncer de pulmón.

Ninguno de los autores de las revisiones sistemáticas en cáncer de próstata y en cáncer de pulmón está afiliado a un centro de radioterapia con hadrones.

Después de su análisis mediante el instrumento de evaluación de revisiones CASPE, se ha determinado la calidad de estas tres revisiones como 1+ (Anexo 1).

## 1.2. Revisiones semisistemáticas

Las revisiones de Schulz-Ertner *et al.*<sup>7</sup> y Noël *et al.*<sup>5</sup> no se pueden calificar como sistemáticas ya que en ellas no se describe la metodología aplicada, por lo que se desconoce si se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática y qué criterios de selección de estudios se han utilizado. Sin embargo, el análisis de los estudios es exhaustivo, a juzgar por el de las revisiones sistemáticas, y todos los resultados están representados en forma de tablas, a diferencia de las revisiones narrativas clásicas. Además, en ambas revisiones se incluye una explicación sobre los aspectos físicos, biológicos y técnicos de la radioterapia con protones y/o iones y en la de Noël *et al.*, además, se expone la geografía mundial de los centros que proveen radioterapia con protones. Por todo ello, se han calificado como semisistemáticas.

En lo que se refiere a la selección de estudios, además de la mayoría de los que también incluyen las revisiones sistemáticas de Lodge *et al.* y Olsen *et al.*, Schulz-Ertner *et al.* incluye estudios adicionales, algunos incluso en prensa. La revisión de Noël *et al.*, además de incluir la mayoría de estudios de las revisiones sistemáticas que le corresponden por fecha de publicación, contempla estudios dosimétricos que comparan los resultados obtenidos con radioterapia con protones con los que se obtendrían teóricamente mediante radioterapia con fotones con tecnología más o menos sofisticada.

Cada una de las revisiones evalúa diez indicaciones potenciales de radioterapia de protones y/o iones según la localización anatómica y si los pacientes son pediátricos.

Por último, decir que en ambas publicaciones participan especialistas en radioterapia afiliados a un centro de radioterapia con protones y/o iones.

No se ha evaluado la calidad de estas revisiones con el instrumento CASPE por no estar adaptado a revisiones que no sean puramente sistemáticas.

### 1.3. Revisiones narrativas

En cuanto a las cuatro revisiones narrativas<sup>6, 29-31</sup>, en ellas no se comentan todos los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas; faltan algunos de los más relevantes según el nivel de evidencia aportado por tipo de estudio o, en caso de ser una serie de casos, por número de pacientes incluidos. En ninguna de ellas hay descripción alguna de la metodología utilizada para la revisión. Sin embargo, cada una de ellas contiene un análisis de los resultados clínicos en diferentes localizaciones anatómicas.

Tres han sido realizadas por expertos en radioterapia afiliados a un centro de radioterapia con protones y/o iones<sup>6, 29, 30</sup> y una<sup>31</sup> por expertos en radioterapia oncológica.

## 2. Tipo de estudios incluidos

Entre los estudios incluidos en las diferentes revisiones (Tabla 2), no se ha identificado ningún ensayo clínico aleatorizado que compare directamente la eficacia de la radioterapia con fotones con la radioterapia con protones. Sin embargo, se incluyen cuatro ensayos clínicos que evalúan la escalada de dosis con terapia única con fotones y/o combinada de fotones y protones en pacientes con tumores de próstata, oculares, cordoma y condrosarcoma de la base del cráneo.

Con menor nivel de evidencia encontramos estudios no aleatorizados controlados comparativos, como el de Duttenhaver *et al.* (1983)<sup>27</sup>.

También encontramos tres estudios de cohortes en el apartado de tumores oculares.

La mayoría de la evidencia sobre la eficacia de la radioterapia con protones y/o iones proviene de series de casos: se trata, sobre todo, de series retrospectivas. También se incluye un estudio comparativo de las mejores series de casos (35), únicamente en la revisión de Schulz-Ertner *et al.*

Y, por último, en varias revisiones, sobre todo en las narrativas, se incluyen varios estudios dosimétricos comparativos.

En la actualización de la bibliografía, no se obtuvo ningún estudio relevante.

## 3. Análisis de los resultados

### 3.1. Melanoma de úvea

Con intención de preservar la vista, 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, los tumores cuyo margen posterior se extiende hacia el disco óptico o hacia la fovea, o donde la altura supere los 5,5 mm, no pueden ser tratados con placas de braquiterapia sin causar neuropatía óptica (además, no recibirían la dosis prescrita<sup>5</sup>). La indicación de radioterapia con protones ha sido especialmente investigada en tumores del segmento posterior<sup>7,28</sup>.

Otras terapias investigadas en la actualidad para este tipo de tumor son las que se basan en terapia sistémica dirigida<sup>36</sup>.

Estudios incluidos en las revisiones

Las nueve revisiones generales sobre radioterapia con protones incluidas en este estudio analizan la evidencia relacionada con la potencial indicación de radioterapia con protones en pacientes con melanoma de úvea<sup>5-7, 17, 27-31</sup>. En cuanto a otros tumores oculares, sólo una revisión incluye una serie de tres casos de pacientes con retinoblastoma tratados con terapia con protones. Hay tres revisiones que analizan la evidencia relacionada con la terapia con iones helio en este tipo de tumores.

Entre los estudios que abordan la terapia con protones incluidos en las diversas revisiones, se encuentran un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y dos estudios de cohortes que evalúan la escalada de dosis con protones, dos estudios de cohortes que comparan los resultados de terapia con protones con otras opciones terapéuticas y, finalmente, 28 series de casos tratados con radioterapia de protones en siete instituciones. La inclusión de estos diferentes estudios en las revisiones es heterogénea, y no hay ninguna revisión que incluya todos los estudios citados en las diferentes revisiones.

La contribución específica de la radioterapia con protones no ha sido evaluada en ningún ECA pero sí en dos estudios de cohortes que están incluidos en una minoría de revisiones: en el estudio de Seddon *et al.*<sup>5,27,31</sup> que se encuentra en un tercio de las revisiones, se comparan los resultados de la radiación con protones con los de la enucleación en dos grupos de pacientes con melanoma de úvea; en cambio, en el estudio de Wilson, que se encuentra en cuatro de las nueve revisiones, se comparan radioterapia con protones, braquiterapia con I<sup>125</sup> y braquiterapia con Ru<sup>126</sup>. Este último estudio ha sido especialmente criticado por Olsen *et al.* por la poca comparabilidad de los grupos debido a un incorrecto ajuste por factores de confusión, otorgándosele un nivel de evidencia 2-.

En el único ECA incluido en las revisiones que investiga la escalada de dosis, se comparan dosis de radiación de 45 y 70 CGE (del inglés, *cobalt gray equivalents*). También se encuentran dos estudios de cohortes que son de búsqueda de dosis y que Schultz-Ertner clasifica como series.

En cuanto a la intervención, únicamente Shultz-Ertner, Gréco y Noël mencionan el número de fracciones.

A continuación, de las series de casos incluidas, las dos más numerosas provienen de MGH-MEEI en Estados Unidos (Munzenrider 1994, Gragoudas 2002)<sup>5, 6, 17, 27-31</sup> y del Instituto Paul Scherrer en Suiza (Egger, 2001, 2003)<sup>5-7, 17, 27-31</sup> y están incluidas en prácticamente todas las revisiones.

En las tres revisiones que analizan la evidencia relacionada con los iones helio<sup>7,17,31</sup>, se incluye un ECA en el que se comparó esta terapia con braquiterapia con I<sup>125</sup>. Además, en una de las revisiones se incluyen dos series retrospectivas y en la otra, un estudio de escalada de dosis.

## Resultados globales

En las diferentes revisiones analizadas en este trabajo, se comparan resultados diversos obtenidos en pacientes con melanoma de úvea tratados con protones con resultados de pacientes tratados mediante técnicas alternativas, como la enucleación, la braquiterapia y la radioterapia con fotones.

Según los autores que incluyen el estudio de cohortes de Seddon *et al.*, en éste no se encontraron diferencias entre enucleación y terapia con protones, ni en mortalidad global ni en mortalidad relacionada con la enfermedad.

En el único estudio que compara radioterapia con protones y braquiterapia<sup>37</sup>, Wilson *et al.* evidencian una menor tasa de recurrencia local en los

pacientes tratados con protones y en los tratados con braquiterapia con  $I^{125}$  que en los tratados con braquiterapia con  $Ru^{126}$ ; los dos primeros tratamientos obtuvieron resultados comparables.

En su revisión, Lodge *et al.* no detectaron diferencias ni en la supervivencia global ni en la preservación ocular entre radioterapia con fotones y radioterapia con protones al agrupar los resultados de diferentes estudios. En cuanto al análisis de los resultados de toxicidad, la terapia con protones parece estar asociada a una menor probabilidad de glaucoma neovascular<sup>17</sup> y de necesidad de enucleación secundaria<sup>7,17</sup> que la terapia con fotones.

Los estudios de escalada de dosis con radioterapia con protones muestran resultados comparables en control local pero menor pérdida de campo visual después de administrar 50 CGE<sup>7</sup>.

Por último, la investigación más relevante sobre la radioterapia con iones helio se basa en el ECA de Char *et al.*<sup>7,17,31</sup> en el que se evidenció una menor tasa de recurrencia, similar tasa de mortalidad e incidencia de metástasis en los pacientes con melanoma de úvea tratados con iones helio comparado con los tratados con braquiterapia con  $I^{125}$ . En cuanto a la toxicidad, la radioterapia con iones helio mostró una mayor incidencia de complicaciones, como glaucoma neovascular y epífora.

## Conclusiones

Globalmente, parece que la radioterapia de protones, comparada con la enucleación, con la braquiterapia y por último con la radioterapia con fotones, presenta resultados similares en términos de eficacia.

Sin embargo, esta terapia presenta ventajas en cuanto a la preservación de la vista, obviamente frente a la enucleación pero también frente a la radioterapia con fotones. En referencia a la braquiterapia, no se menciona ningún estudio que haya investigado las diferencias en toxicidad entre ésta y la radioterapia con protones.

Para concluir con su revisión, Lodge *et al.* advierten de la mayor eficacia de la terapia con protones en este tipo de tumores. Parece que la mayoría de autores, como los del Instituto Paul Scherrer, llegan a la misma conclusión<sup>5-7,31</sup>. Sin embargo, la actualización de la revisión sistemática de Lodge *et al.* realizada por Brada *et al.* concluye que no hay evidencia clara de esta superioridad, y también Olsen *et al.* califican como bajo el nivel de evidencia sobre la eficacia de esta terapia.

## 3.2. Tumores pediátricos

La utilización de radioterapia en pacientes pediátricos representa un reto debido sobre todo a sus efectos adversos a largo plazo. Dependiendo del lugar que se irradie, puede ser causa de trastornos de crecimiento, del desarrollo psicomotor e intelectual, de la función endocrina y de la fertilidad, entre otros, pero también se asocia a un mayor riesgo de malignidad secundaria<sup>5,10</sup>.

La disminución en la dosis de radiación que recibe el tejido normal con la radioterapia con protones podría estar asociada a un menor riesgo de malignidad secundaria comparándola con la dosis recibida con fotones<sup>7,27,31</sup>.

### Estudios incluidos en las revisiones

La mayoría (7/9) de revisiones generales sobre las potenciales indicaciones de radioterapia con protones incluidas en este estudio analizan la evidencia relacionada con su indicación para el tratamiento del cáncer en pacientes pediátricos<sup>5-7,27,29-31</sup>.

Los estudios incluidos en las revisiones analizadas en esta revisión se basan en datos de series de pacientes pediátricos tratados con radioterapia con protones, terapia combinada de protones y fotones o terapia combinada de protones y quimioterapia: siete son estudios comparativos teóricos, una es una serie prospectiva y ocho son series retrospectivas. Estos estudios están incluidos de manera heterogénea en las diferentes revisiones, de manera que no hay ninguna revisión que incluya todos los estudios citados en las distintas revisiones e informes.

En los estudios comparativos teóricos se analizan datos de menos de diez pacientes tratados con protones y se comparan los resultados obtenidos, sobre todo en cuanto a toxicidad, con estimaciones con tratamiento con radioterapia convencional con fotones, 3D-CRT con fotones o IMRT con fotones. En cuanto a las series, el número de pacientes incluidos va de 1 a 29 y cinco de estas series tienen más de 15 pacientes. Las tres series más amplias son las más citadas, y están incluidas en cinco revisiones cada una. En cuanto a la edad de los pacientes, según los autores que la especifican, ésta varía entre 1 y 19 años.

Con una media de 40 meses de seguimiento, los 29 y 26 pacientes con tumores de la base del cráneo y astrocitomas, incluidos respectivamente en las dos series de Hug *et al.* publicadas en 2002, están descritos como los seguidos durante más tiempo<sup>5-7,27,29</sup>.

Los tipos de tumores estudiados incluyen tumores del sistema nervioso central (SNC), retinoblastoma y sarcomas.

La calidad de todos los estudios incluidos en el estudio de Olsen *et al.*<sup>27</sup> es, según estos autores, 3+. Ningún otro autor menciona la calidad de los estudios.

## Resultados globales

No se ha identificado ningún ECA que evalúe la contribución específica de la radioterapia con protones en el tratamiento de cáncer en pacientes pediátricos. La evidencia de la que se dispone hasta el momento proviene exclusivamente de series de casos y de estudios comparativos teóricos.

En la serie de Hug *et al.*, que es la más amplia, con 29 pacientes con tumores de la base del cráneo, la tasa de control local a los 5 años obtenida con radioterapia con protones única o combinada con fotones es del 72% al 89%.

En términos de eficacia, Olsen *et al.*<sup>27</sup> comentan de manera global que en las series incluidas en su estudio (incluye las cinco más amplias) las tasas de control local son altas<sup>27</sup>; McDonald *et al.*<sup>30</sup> y Schulz-Ertner *et al.*<sup>7</sup> hablan de resultados de control local con protones comparables a los obtenidos históricamente con fotones y, por último, Noël *et al.*<sup>5</sup> explican la dificultad de comparar los resultados obtenidos en los estudios incluidos con radioterapia de protones con los obtenidos con fotones debido al limitado tamaño de la muestra de los primeros.

Respecto a la toxicidad, y basándose en los resultados de los estudios comparativos teóricos, la mayoría de los autores coinciden en que hay evidencia de disminución de radiación de tejido sano cuando se utiliza radioterapia con protones. Sin embargo, periodos de seguimiento demasiado cortos han imposibilitado la evaluación de la toxicidad a largo plazo, como sería la aparición de malignidad secundaria.

## Conclusiones

Para la mayor parte de los autores de las revisiones incluidas en este estudio, la indicación de radioterapia con protones en pacientes pediátricos está justificada por el menor depósito de radiación en tejido sano comparado con la radioterapia con fotones.

Hay evidencia de menor radiación de tejido sano de la radioterapia con protones comparada con la radioterapia con fotones, pero no existe 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.

Olsen *et al.*<sup>27</sup> subrayan el bajo nivel de evidencia de la eficacia clínica de los tumores intracraneales en pacientes pediátricos. Por otra parte, Schulz-Ertner *et al.*<sup>7</sup> comentan que no es razonable realizar ECA que comparen ambas terapias en pacientes pediátricos porque es poco probable que la radioterapia con fotones obtenga mejores resultados o una reducción en la toxicidad comparada con la de protones. Sin embargo, sí tienen en cuenta la necesidad de realizar estudios de escalada de dosis con seguimientos largos.

Levin *et al.*<sup>29</sup> añaden un comentario sobre un artículo sueco que proyecta que el gasto sanitario del tratamiento de un niño con meduloblastoma es menor si se emplea radioterapia con protones en lugar de radioterapia convencional debido a la sustancial carga sanitaria que representa el tratamiento de los efectos a largo plazo de la radioterapia convencional<sup>38</sup>.

### 3.3. Tumores óseos de la base del cráneo

La cirugía es el pilar del tratamiento de cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo, pero las resecciones raramente son completas debido a la vulnerabilidad del tejido neurológico circundante. Tras una resección incompleta se recomienda aplicar radioterapia adyuvante de alta intensidad<sup>7</sup>. Se ha observado que la radioterapia convencional con dosis de 50 a 55 Gy no proporciona suficiente control tumoral debido a la radiorresistencia de estos tumores, pero dosis superiores pueden causar una toxicidad inaceptable en estructuras radiosensibles críticas vecinas<sup>27</sup>.

De la misma manera, el tratamiento con radioterapia de cordomas y condroblastomas del raquis es comprometido por la proximidad a la médula espinal.

Así, la principal razón para utilizar protones para el tratamiento de este tipo de tumores sería la de reducir la irradiación de los tejidos sanos adyacentes y permitir una escalada de dosis al tumor primario segura, esperando poder mejorar el control del tumor y la supervivencia<sup>28</sup> de estos pacientes.

## Estudios incluidos en las revisiones

Hasta el momento no se ha identificado ningún ECA que compare la eficacia clínica y/o la toxicidad de la radioterapia con protones con la de fotones en el tratamiento de cordomas y condroblastomas de la base del cráneo o del raquis.

Hay un único ECA (Santoni *et al.*, 1998), de escalada de dosis, que está incluido en dos revisiones<sup>27,31</sup> y en el que se evalúa la aparición de daño en el lóbulo temporal tras radioterapia combinada de fotones y protones en pacientes con cordoma o condrosarcoma de la base del cráneo en dos grupos de pacientes tratados con dosis diferentes (67 vs. 72 CGE). Sin embargo, su diseño no permite relacionar el resultado con la estrategia terapéutica y su evidencia se ha calificado como 1-<sup>27</sup>.

La revisión de Schulz-Ertner *et al.*<sup>7</sup> es la única que incluye el estudio retrospectivo de Colli *et al.*<sup>35</sup> en el que se comparan los resultados obtenidos en varias series de pacientes con cordoma tratados con radioterapia de fotones o de protones.

En cuanto a las series, en total se citan 17, de las que 9 provienen del Massachusetts General Hospital (MGH). En éstas, los pacientes con tumores primarios o recurrentes son tratados con terapia única con protones o combinada con fotones y protones. De las dos series más citadas, la de Munzenrider *et al.*, con 169 pacientes (MGH) con cordomas de la base del cráneo y 165 con condrosarcomas, está incluida en todas las revisiones, y la de Hug *et al.* (LLUMC), con 57 pacientes con cordoma o condrosarcoma de la base del cráneo, en 8 de las 9 revisiones estudiadas<sup>5-7, 17, 27, 28, 30, 31</sup>.

Sólo dos series (Hug *et al.* 1995, Rutz *et al.* 1997) incluyen a pacientes con tumores extracraneales<sup>6, 29, 31</sup>.

En cuanto a la eficacia de la radioterapia con iones, se incluyen tres series.

## Resultados globales

En las series incluidas en las diferentes revisiones estudiadas, la dosis mediana de radioterapia adyuvante administrada mediante terapia única con protones o combinada de fotones y protones es de 67 a 74 CGE (de 67 a 72 CGE si la terapia es combinada; de 68,9 a 74 CGE si es exclusiva con protones). Las tasas de control local a 5 años obtenidas en las diferentes series se sitúan entre el 59% y el 82% en pacientes con cordoma y entre el 78% y el 100% en pacientes con condrosarcoma. Coincidiendo con estos resulta-

dos, Lodge *et al.* obtienen unas tasas globales de control a los 5 años del 63% y el 95%, respectivamente.

Por otra parte, varios autores hacen referencia a la eficacia de la radioterapia con fotones con dosis frecuentemente inferiores a 60 Gy para este tipo de tumores: el intervalo más amplio de resultados referentes a control local a 5 años de cordomas es el aportado por Brada *et al.*, y va del 17% al 65%; en cuanto al de condrosarcomas, se sitúa entre el 90% y el 100%.

Así, en su estudio comparativo, Colli *et al.*<sup>35</sup> obtienen una probabilidad de control local a 4 años en pacientes con cordoma de la base del cráneo significativamente más alta si son tratados con radioterapia de protones en vez de con la de fotones (90,9% vs. 19,4%).

En la serie de pacientes con cordoma o condrosarcoma de la base del cráneo o del raquis, tratados en el MGH y estudiados por Austin *et al.*, se evidencia una respuesta a la escalada de dosis<sup>5,6</sup>: 15 de las 26 recaídas locales habían recibido una dosis inferior a 70 Gy mientras que 6 de éstas habían recibido una radiación total igual o superior a 70 Gy.

En cuanto a la toxicidad, el porcentaje de pacientes tratados con una combinación de protones y fotones que presentan daño del lóbulo temporal a los 5 años en el estudio de Santoni *et al.* es del 13,2%<sup>27,31</sup>.

En la revisión de Olsen *et al.*, y basándose en datos de series, se menciona la aparición de toxicidad de grado 3-4 en el 5%-7,7% y de pérdida de audición en el 3,4%-18% de los pacientes.

Por último, en varias revisiones y en relación con el riesgo de toxicidad en el tronco cerebral se menciona que éste aumenta al mismo tiempo que el volumen del tronco cerebral que recibe más de 60 CGE con radioterapia con protones, con un riesgo relativo (RR) de 11,5 según el análisis multivariado de Debus *et al.*<sup>27,28</sup>.

Los estudios que evalúan la efectividad de la radioterapia con iones (carbono y neón) muestran resultados similares a los de los estudios con protones.

## Conclusiones

En pacientes con cordoma de la base del cráneo o del raquis, los resultados de control local a 5 años obtenidos con radioterapia de alta intensidad con protones son superiores a los obtenidos con radioterapia con fotones en dosis convencionales. La diferencia entre resultados (59%-82%) es significativa y probablemente corresponda a la variabilidad en las técnicas utilizadas en los diferentes centros<sup>7</sup> y a la heterogeneidad de los pacientes. Los resultados obtenidos en este mismo tipo de pacientes con radioterapia con iones son similares a los obtenidos con protones.

En cambio, en el tratamiento de los condrosarcomas de la base del cráneo o del raquis, ni la radioterapia con protones ni la que utiliza iones parecen mejorar los resultados obtenidos con la radioterapia convencional.

Según Weber *et al.*, se podrían mejorar los resultados si la terapia se realizase exclusivamente con protones; en la mayoría de los centros de protonterapia, por razones de logística, ésta se administra combinada con fotones (1/3 protones-2/3 fotones).

Mientras que para Olsen *et al.* y Brada *et al.* no hay suficiente evidencia de la efectividad de la protonterapia en el tratamiento de cordomas y condrosarcomas, la mayoría de autores de las revisiones estudiadas, basándose en los datos actuales, consideran la radioterapia postquirúrgica a altas dosis con protones (o iones carbono en los que la incluyen) como el tratamiento de elección de éstos.

### 3.4. Tumores de cabeza y cuello

Aparte de que representa una menor irradiación de los tejidos vecinos críticos, como la médula espinal, el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello con radioterapia con protones o iones proporciona homogeneidad de la dosis administrada en el volumen previsto<sup>5</sup>.

Estudios incluidos en las revisiones

De las revisiones incluidas en este estudio, seis contemplan la indicación de radioterapia con protones en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello<sup>5, 7, 17, 28-30</sup>, y dos de ellas son revisiones sistemáticas<sup>17, 28</sup>. La inclusión de los estudios en las diferentes revisiones es muy heterogénea.

No se ha publicado ningún tipo de estudio que evalúe la efectividad de la radioterapia con protones en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello respecto a la de la radioterapia con fotones (convencional o con IMRT). Sin embargo, recientemente se han realizado dos estudios retrospectivos con 29 y 33 pacientes, respectivamente, que analizan la efectividad de la radioterapia con fotones junto con un *boost* de protones en el tratamiento de tumores localmente avanzados de cabeza y cuello. Otros dos estudios prospectivos con menos de 20 pacientes cada uno fueron publicados previamente: en uno, el tratamiento radioterápico se combinaba con quimioterapia en el tratamiento de tumores neuroendocrinos del tracto sinusal y en el otro se administró únicamente radioterapia con fotones y protones.

También se han realizado seis estudios comparativos teóricos de planificación de dosis de tratamiento radioterápico con protones frente a fotones (3D-CRT, IMRT) para tratar tumores de cabeza y cuello en los que el número de pacientes incluidos fue de 1 a 6.

En cuanto a la utilización de otro tipo de partículas cargadas para el tratamiento de este tipo de tumores, son dos las revisiones que evalúan la eficacia de la radiación de iones carbono<sup>7,17</sup>. En ambas revisiones se incluyen dos estudios de radioterapia con iones carbono en tumores de células no escamosas tipo adenocarcinoma: el de Mizoe *et al.* (2004)<sup>7,17</sup> es un estudio prospectivo de escalada de dosis con 36 pacientes y el estudio de Schulz-Ertner *et al.* (2005)<sup>7,17</sup> es una comparación de los resultados, por una parte, de un estudio prospectivo en el que se trató a los pacientes con una combinación de IMRT con fotones y un *boost* de iones carbono, y por otra parte de los resultados de series históricas de pacientes tratados únicamente con IMRT con fotones.

## Resultados globales

Con radioterapia combinada de protones y fotones se obtiene una supervivencia global a 5 años entre el 44% y el 74% y un control local a 5 años entre el 74% y el 88%. En cuanto a los estudios de planificación de la dosimetría, éstos traducen un aumento de la dosis media recibida por el tumor y una mejor homogeneidad de dosis con terapia de protones o combinada de fotones y protones respecto a terapia única con protones.

En cuanto a la toxicidad, se mencionan casos de toxicidad aguda tolerable y varios casos de toxicidad a largo plazo (daño en lóbulos temporales y frontales, osteonecrosis, necrosis en tejido blando), pero también de mejor

protección de la médula y de órganos de riesgo, como parótidas, retina y cristalino.

En el caso de los estudios de radioterapia combinada de fotones e iones carbono, el estudio comparativo de Schulz-Ertner muestra resultados de control local a 4 años muy superiores a los obtenidos con terapia única de fotones (77,5% vs. 24,6%) y similares en cuanto a la supervivencia global a 4 años (75,8% vs. 77,9%).

## Conclusiones

La heterogeneidad en el tipo de evidencia y en la calidad de los estudios publicados hasta el momento sobre la efectividad de la radioterapia con protones como parte del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello dificulta la definición de su papel.

En cuanto a la radioterapia combinada de fotones e iones carbono en el tratamiento de este tipo de tumores, esta técnica es más efectiva para el control local.

## 3.5. Tumores de próstata

La cuestión es, según Schulz-Ertner, si la radioterapia con protones permite mayores dosis de radiación a la próstata (con el objetivo de aumentar la probabilidad de control de la enfermedad)<sup>39</sup>, con la misma toxicidad que lo haría la IMRT con fotones<sup>7</sup>. En la revisión de Noël *et al.*, el cáncer de próstata está incluido en el grupo de los tumores pélvicos junto con los de cuello del útero y de recto, centrándose el interés por la radioterapia con protones para este tipo de tumores en la protección de la vejiga, el recto y las cabezas femorales<sup>5</sup>.

### Estudios incluidos en las revisiones

Todas las revisiones generales sobre las potenciales indicaciones de radioterapia con protones incluidas en este estudio (n=9) analizan la evidencia relacionada con su indicación para el tratamiento del cáncer de próstata<sup>5-7, 17, 27-31</sup>. Además de estas revisiones generales, se han identificado dos estudios en los que se evalúa la radioterapia con protones en el tratamiento del cáncer de próstata. Por una parte, una revisión sistemática sueca<sup>33</sup>, publicada en 2004, sobre la efectividad de diversos tipos de tratamiento radioterápico del cáncer de próstata fue realizada según los principios del Swedish Council of

Technology Assessment in Health Care. Por otra parte, se ha incluido un informe de la AHQR estadounidense, publicado en febrero de 2008, que evalúa la efectividad y la seguridad de las opciones actuales de tratamiento del cáncer de próstata, entre las que se incluye la prostatectomía radical (retropúbica o perineal y laparoscópica), la radioterapia externa con diferentes técnicas, la braquiterapia, el tratamiento hormonal, el seguimiento activo y la terapia con ultrasonidos<sup>34</sup>.

Los estudios incluidos en las diversas revisiones son dos ECA de escalada de dosis, tres estudios comparativos no aleatorizados, ocho series y un estudio comparativo teórico, todos ellos incluidos de manera heterogénea en las diferentes revisiones, de manera que no hay ninguna revisión que incluya todos los estudios citados en las diferentes revisiones e informes. Sin embargo, el ensayo clínico de Shipley *et al.*, que es el estudio que aporta evidencia de mayor grado, está incluido en todas las revisiones sistemáticas estudiadas; el de Zietman *et al.*<sup>44</sup> está incluido en todas aquellas que le corresponden en fecha, y la serie de pacientes tratados en la Universidad de Loma Linda (California, EEUU) está incluida en todas las revisiones. Una de las críticas que ha recibido esta amplia serie (n=1.255) que está publicada en varios estudios con diferente autoría y fecha de publicación es que, en general, los pacientes tratados con protones estaban clasificados en estadios más leves de la enfermedad que los tratados con radioterapia convencional.

## Resultados globales

No se ha identificado ningún ECA que evalúe la contribución específica de la radioterapia con protones en el tratamiento del cáncer de próstata.

En ninguno de los estudios incluidos se observan beneficios en cuanto a la supervivencia global.

Los dos ensayos clínicos aleatorizados incluidos en las diferentes revisiones evidencian beneficios de escalada de dosis relativos al control local, en tumores poco diferenciados. El estudio de Zietman *et al.* compara dosis diferentes de terapia combinada de fotones y protones obteniéndose una mejoría en el control local (a los 5 años). El estudio de Shipley *et al.* compara terapia con fotones y terapia combinada de fotones y protones, y también se obtienen resultados positivos en el control local (a los 8 años).

Referente a la toxicidad, el aumento de dosis de radiación por el aporte de radioterapia con protones se ha visto acompañado de un moderado aumento de la toxicidad: tanto en los dos ensayos clínicos citados previamente

como en el estudio comparativo de Duttenhaver se observó un moderado aumento de la toxicidad gastrointestinal (G-I). En el estudio de Shipley *et al.* este aumento se atribuye, en parte, a una técnica obsoleta de aplicación de la radioterapia (en un solo haz, a diferencia de los dos haces que se utilizan actualmente). En estos tres estudios la rama de tratamiento que incluía radioterapia con protones era combinada, ya que también incluía radioterapia con fotones.

## Conclusiones

No se ha identificado ningún ECA que evalúe la contribución específica de la radioterapia con protones en el tratamiento del cáncer de próstata.

La evidencia de mayor grado que existe, por el momento, es la aportada por los estudios de escalada de dosis con terapia combinada de fotones y protones: por una parte, hay evidencia del beneficio en el control local con terapia de radiación intensificada por contribución de protones, y por otra, existe un moderado aumento de la toxicidad gastrointestinal causada por esta terapia.

Todos los autores coinciden en la falta de evidencia científica sobre la eficacia clínica de la radioterapia con protones en el tratamiento del cáncer de próstata en cuanto a la supervivencia global, por lo que la mayoría de autores subrayan la imposibilidad de dar una conclusión firme sobre esta indicación y algunos justifican la necesidad de realizar ECA que comparen radioterapia con fotones y con protones.

Según Schulz-Ertner, si existe alguna ventaja en tratar a pacientes de cáncer de próstata con radioterapia con protones, ésta es muy pequeña y sería necesaria una muestra muy grande para demostrar un beneficio clínico en un ECA fase III que comparase protones y fotones. Ante este planteamiento, la mayoría de los autores creen que deberían realizarse esos estudios aleatorizados; otros expertos se oponen a esta reflexión alegando que ante una evidencia teórica tan clara de mejor distribución de la radiación, no está justificada la realización de ECA que evalúen la radioterapia con protones.

Noël avanza que la superioridad de la radioterapia con protones, en general, se incrementará con la IMRT.

A pesar de que en la mayoría de revisiones se comenta que el papel de esta terapia está por determinar, Nilsson *et al.*<sup>33</sup>, en su revisión sistemática,

consideran que la escalada de dosis en pacientes con enfermedad de riesgo medio y alto puede realizarse con un *boost* de radioterapia conformacional en 3D con fotones o con protones.

### 3.6. Tumores de pulmón

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección del cáncer localizado de pulmón de células no pequeñas. Sin embargo, en pacientes médicamente inoperables, la radioterapia primaria con fotones se considera una opción. No obstante, el control tumoral sigue siendo pobre, tanto en enfermedad temprana como en avanzada.

Debido a sus ventajas teóricas, se ha pensado que tanto los protones como los iones ligeros podrían mejorar los resultados, y especialmente estos últimos, debido a su alta efectividad biológica.

Estudios incluidos en las revisiones

La indicación de radioterapia con protones en pacientes con cáncer de pulmón se ha evaluado en siete de las nueve revisiones generales<sup>5, 7, 17, 27, 28, 30, 31</sup> incluidas en este estudio, mientras que la de iones carbono se ha evaluado sólo en tres de las revisiones<sup>7, 17, 31</sup>. Además de estas revisiones generales, se ha identificado una revisión sistemática<sup>32</sup> sobre la terapia con partículas (que incluye protones e iones carbono) en el cáncer de pulmón, y que actualiza los datos sobre esta patología de la revisión de Lodge *et al.*

En total, se han identificado diez estudios publicados, en los cuales se trata de datos de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Siete son series de casos y tres son estudios de escalada de dosis (los tres con iones carbono).

La revisión de Pijls-Johannesma *et al.*<sup>32</sup> es la única que incluye los diez estudios.

Mientras que los cinco estudios que evalúan la radioterapia con protones se han realizado en Estados Unidos y Japón, los cinco que evalúan la radioterapia con iones carbono han sido realizados únicamente en Japón. En total se incluyen 424 pacientes tratados con protones o iones carbono en estos estudios retrospectivos o prospectivos fase 1 y 2.

La mayoría de los pacientes tenían enfermedad en estadio I, sólo 33 de ellos (incluidos en dos estudios) estaban en estadio II o III y un paciente estaba en estadio IV.

El equipo del centro oncológico estadounidense MD Anderson<sup>31</sup> está realizando estudios comparativos con radioterapia estereotáxica o conformacional en 3D con fotones y con radioterapia con protones guiada por la imagen en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Existe un estudio de este grupo, publicado en 2006 por Chang *et al.*, en el que se compara la distribución de dosis de radioterapia con fotones con 3D-CRT o IMRT frente a radioterapia con protones<sup>40</sup>.

### Resultados globales

Los resultados muestran que en el 80%-95% de los pacientes en estadios tempranos de cáncer de pulmón tratados con radioterapia con protones se obtiene el control local del tumor. La supervivencia global de estos pacientes se sitúa entre el 74% y el 84% (a los 2 y 3 años).

Con la terapia con iones carbono, se han obtenido tasas de control local de 3 a 5 años entre el 77% y el 95% y tasas de supervivencia global a 5 años del 42% al 50% en pacientes en estadio I.

En cuanto a la toxicidad, menos del 8% de los pacientes tratados con protones y ninguno de los pacientes tratados con iones carbono presentaron efectos severos tardíos.

El estudio comparativo de distribución de dosis de Chang *et al.* ha demostrado un ahorro significativo de radiación en el pulmón contralateral, el corazón, la médula espinal y el esófago con radioterapia con protones respecto a la radioterapia estereotáxica o conformacional en 3D.

Los resultados obtenidos en pacientes con enfermedad avanzada tratados con radioterapia con protones proceden, por una parte, del estudio de Shioyama *et al.*<sup>7, 17, 27, 28, 31, 32</sup>, con una supervivencia específica a 2 años entre el 70% y el 100%, una supervivencia específica a largo plazo del 0% en estadios III y IV y del 50% en recurrentes y, por otra parte, del estudio de Bush *et al.* (1999)<sup>5, 7, 17, 28, 30-32</sup>, con una supervivencia global a 2 años del 13% en estadio IIIA.

## Conclusiones

La evidencia referente a la eficacia de la radioterapia con protones e iones carbono publicada hasta el momento es escasa y de baja calidad. A pesar de ello, los resultados aportados parecen mejorar los de la terapia habitual con fotones, sobre todo en cuanto a la toxicidad.

Sería necesario realizar estudios de calidad superior que comparen los resultados de ambas terapias para poder obtener conclusiones firmes en relación con la indicación generalizada de terapia con protones o con iones de carbono en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los resultados de toxicidad a largo plazo serían especialmente importantes para demostrar la potencial superioridad de la terapia con protones y con iones carbono frente a la terapia con fotones.

Ninguno de los autores de las revisiones expresa que la terapia con protones (o con iones carbono cuando ésta está incluida) sea claramente superior a la terapia con fotones aplicada con técnicas modernas. Sin embargo, la mayoría de ellos cree en la necesidad de comparar ambas terapias mediante ensayos clínicos dados los prometedores resultados observados en pacientes en estadio I. Todos los autores hacen hincapié en la necesidad de mejorar el control local y la toxicidad a largo plazo en estos pacientes.

### 3.7. Meningioma

De los meningiomas, entre el 90% y el 95% son benignos, el 5% son denominados atípicos y del 2% al 3% son claramente malignos. Estas dos últimas categorías, debido a su gran propensión a la recidiva, requieren indiscutiblemente tratamiento radioterápico tras la escisión quirúrgica. En el caso de los tumores benignos, a pesar de que el tratamiento de elección es la resección quirúrgica, ésta es difícil de conseguir en ciertas localizaciones, como el ala esfenoidal, el área paraselar o la fosa posterior, debido al alto riesgo de morbilidad. Asimismo, la radioterapia en estos tumores es complicada debido a la proximidad de estructuras neurales críticas, como las vías ópticas o el tronco cerebral<sup>41</sup>. Por todo ello, la radioterapia con protones representa una alternativa atractiva dado su alto grado de adaptación a las estructuras anatómicas<sup>29</sup>.

## Estudios incluidos en las revisiones

De las nueve revisiones generales incluidas en este estudio, cinco evalúan la evidencia relacionada con el uso de radioterapia con protones en el tratamiento de meningiomas<sup>5-7,29,30</sup>.

No se han identificado ensayos clínicos ni estudios comparativos que evalúen las diferencias entre la radioterapia con fotones y la que utiliza protones en el tratamiento de este tipo de tumor.

La evidencia sobre la eficacia de la radioterapia con protones en pacientes con meningioma benigno, atípico o maligno, se basa en nueve series retrospectivas. El número de pacientes incluidos en las diferentes series es de 11 a 51, y el total, de más de 200. El tiempo de seguimiento máximo ha sido de 53 meses. En cuatro de las series, los pacientes fueron tratados con radioterapia exclusivamente con protones, en cuatro con radioterapia combinada de protones y fotones, y en la serie de Hug *et al.* (2000) los pacientes fueron tratados con terapia combinada o con terapia de fotones exclusivamente. Las dosis varían entre 52 y 69 CGE excepto en el estudio de Gudjonsson *et al.*, en el que se administraron 36 CGE(5) en cuatro fracciones.

La serie de Wenkel *et al.*, que está incluida en todas las revisiones que estudian este tipo de tumor, es una de las más amplias; cuenta con datos de 46 pacientes tratados con terapia combinada de protones y fotones.

Hug *et al.*<sup>5-7,30</sup> aporta datos de los pacientes tratados con radioterapia combinada y de los tratados con radioterapia con fotones únicamente.

## Resultados globales

En el estudio de Wenkel *et al.*<sup>5-7,29,30</sup>, a 5 y 10 años se obtuvieron un control local del 100% y del 88% y una supervivencia global del 93% y del 77%, respectivamente, y se estimó una probabilidad de aparición de toxicidad grave del 20% a los 10 años. En la serie de Hug *et al.* con pacientes con meningioma maligno o atípico, se obtuvo un control local del 80% en aquéllos tratados con terapia combinada de protones y fotones, y del 17% en los que únicamente fueron tratados con fotones cuya dosis de radiación era inferior a la del primer grupo.

En otras tres series con seguimientos de 26 a 53 meses no se observó ninguna recidiva tumoral. En el resto de estudios, el control local a 3, 4 y 10

años se sitúa entre el 87,5% y el 98%, con una probabilidad de toxicidad grave del 4% al 18%.

## Conclusiones

Los estudios muestran tasas de control local con protonterapia comparables a las obtenidas con técnicas actuales de radioterapia, como la fraccionada estereotáxica<sup>29</sup>, en el tratamiento de pacientes con diferentes tipos de meningiomas.

La mayoría de los autores manifiesta que la comparación entre estos dos tipos de radioterapia es difícil y controvertida, ya que los estudios que podrían suplir la actual falta de datos a este respecto no son considerados éticos por todos.

En términos de eficacia, parece que los dos tipos de terapia se consideran equivalentes, pero en términos de toxicidad, los tiempos de seguimiento no han sido suficientemente largos para evaluar la posible existencia de diferencias<sup>29</sup>. Mirimanoff comenta en un artículo publicado en 2004 que, aunque se espera que la toxicidad sea menor con la radioterapia que utiliza protones dada su mayor capacidad de precisión, ésta también tiene sus límites, como por ejemplo, que es físicamente imposible evitar la radiación del nervio óptico si se irradia un tumor que se encuentra completamente encastado en él<sup>41</sup>.

Así como las ventajas de disminuir la exposición del tejido normal parecen ser importantes en los pacientes pediátricos, no se ha resuelto la manera de medir objetivamente este beneficio en adultos<sup>5,7</sup>. Schulz-Ertner avanza en su revisión que quizá sería necesario realizar estudios neuropsíquicos para evaluar dicho beneficio<sup>5</sup>.

## 3.8. Otros tumores

Se ha estudiado la efectividad de la radioterapia con protones e iones en otras localizaciones anatómicas de tumores que las incluidas en este estudio como serían la mamaria, la hepática, la esófagica, la rectal o la uterina, o para otros tumores específicos, como los schwannomas vestibulares o los gliomas.

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

Al margen de la oncología, la terapia con protones también se ha estudiado en otras lesiones, como malformaciones arteriovenosas o, aunque de manera más controvertida, en la degeneración macular. Sin embargo, dichas indicaciones no son objeto de este estudio.

## 4. Resultados globales de la revisión

La evidencia existente en relación con el tratamiento con hadronterapia se refiere, con gran diferencia, a la utilización de los protones y se basa, mayoritariamente, en estudios de series de casos retrospectivas y prospectivas (Tabla 2). Otro tipo frecuente de estudios son los dosimétricos, en los que se estudia la distribución de la dosis de radiación a partir de modelos que incorporan las características físicas de los protones. Hay pocos estudios con diseños considerados de mayor validez en la evaluación de la eficacia de los tratamientos: cinco ensayos clínicos aleatorizados, cinco no aleatorizados, dos estudios de cohortes, un estudio comparativo de series o ensayos clínicos, de escalada de dosis en este último caso. Los estudios de series de casos retrospectivas son aquéllos en los que la diferencia entre el número de estudios y el número de publicaciones es más importante, correspondiendo sobre todo a nuevas publicaciones con actualizaciones de los resultados.

Entre los estudios incluidos de radioterapia con iones, el tipo de estudio más frecuente es la serie de casos prospectiva. Hay un sólo ensayo clínico aleatorizado y ningún estudio de cohortes ni dosimétrico.

La falta de ensayos bien diseñados que comparen los beneficios de los protones sobre los tratamientos alternativos, básicamente la radioterapia con fotones, no permite establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad clínica de los protones.

No obstante, los datos disponibles de las series más extensas de casos sugieren que la mejor distribución de la dosis propia de los protones puede traducirse en beneficios clínicos para determinados tumores, como el melanoma de úvea y los cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo. Sin embargo, aun en estos casos, los posibles sesgos al comparar series de casos entre diferentes centros o tiempos no permiten una conclusión definitiva basada en estos estudios clínicos, y los autores de las revisiones llegan a conclusiones diferentes incluso en estos tumores. La radioterapia con iones carbono ha mostrado mejores resultados que la radioterapia convencional en el caso de los carcinomas adenoides quísticos.



# Discusión

La revisión de la evidencia disponible sobre el tratamiento con protones pone de manifiesto la práctica ausencia de estudios clínicos rigurosos para evaluar la eficacia de un tratamiento según los estándares de la medicina basada en la evidencia. Las pruebas disponibles sobre su beneficio clínico en el tratamiento del cáncer se basan, mayoritariamente, en publicaciones de series de casos, que son estudios sobre cuya base es difícil establecer conclusiones sólidas acerca de la eficacia comparativa de los tratamientos. Con este tipo de estudios, es difícil probar la mayor eficacia de una intervención, a no ser que sea extraordinariamente superior, debido al alto riesgo de: *a*) sesgo de selección (los grupos que se comparan difieren en características importantes que pueden estar relacionadas con los resultados de manera independiente al tratamiento), y *b*) sesgo de obtención de la información (¿se han evaluado los resultados con pruebas y métodos comparables?), que dificultan enormemente la interpretación de las posibles diferencias<sup>42,43</sup>. Estos sesgos son fruto en muchos casos de la misma decisión de indicar uno u otro tratamiento (no hay aleatorización) o de escoger como grupo de comparación series históricas (o de otras instituciones). Otro gran volumen de publicaciones son estudios dosimétricos en los que se estudia la distribución de la dosis de radiación en el tumor y el resto de tejidos pero en los que no se llega a valorar los beneficios clínicos que se obtienen de la mejora en la distribución de dosis conseguida con los protones.

Ante esta situación, los autores de las revisiones estudiadas han valorado los estudios de menor calidad metodológica y, como era de esperar, las conclusiones sobre el beneficio clínico demostrado de la radioterapia con protones son divergentes. Estas divergencias son en gran parte explicables por las dificultades que presenta la comparación de los resultados de las series publicadas con los controles históricos, ya que es difícil excluir sesgos de selección en distintas series o, cuando es posible identificarlos, valorar qué impacto tienen en los resultados comparativos<sup>44</sup>. Los estudios de tipo observacional son más útiles, como comenta Vanderbroucke<sup>45</sup>, si la finalidad es más exploratoria que evaluadora y, por tanto, es difícil establecer conclusiones sobre la eficacia de los tratamientos sobre este tipo de estudios. Zietman<sup>44</sup>, en su editorial sobre la escalada de dosis en el cáncer de próstata localizado, ejemplifica estas dificultades.

Entre la evidencia existente, la superioridad de la radioterapia con protones o iones respecto a la convencional, aun con limitaciones, se observa en

tumores raros, como el melanoma de la úvea o los tumores óseos de la base del cráneo. En tumores mucho más frecuentes, como por ejemplo el cáncer de próstata, no se han realizado estudios adecuados y con muestras suficientemente amplias que permitan demostrar la potencial superioridad de la irradiación con partículas como protones o iones. Por otra parte, en este tumor existen varias alternativas terapéuticas cuya comparación tampoco ha sido efectuada en el marco de un ensayo clínico<sup>34,46</sup>.

Una parte del debate sobre la terapia con protones se ha centrado en si es necesario desarrollar estudios clínicos para demostrar la eficacia de esta terapia o si, por el contrario, el conocimiento de las propiedades físicas de estas partículas y los estudios sobre distribución de la dosis son suficientes para promover su uso clínico<sup>47-53</sup>. En este sentido, los autores partidarios de realizar estudios clínicos<sup>17,27,28</sup> señalan que una cosa son las ventajas teóricas de los protones o los estudios que muestran una mejor distribución de dosis, aspectos sobre los cuales la mayoría de autores está de acuerdo, y otra muy distinta es su traducción en beneficios clínicos reales (aumento del control de la enfermedad o la supervivencia, reducción de los efectos adversos) y su magnitud, cuyo conocimiento sólo puede obtenerse de estudios clínicos bien diseñados y realizados.

Puede ser significativo que, a pesar del número importante de casos tratados con protones hasta la actualidad (>40.000), la ausencia de estudios comparativos adecuadamente diseñados haya conducido a una situación en que, excepto para determinadas localizaciones y situaciones clínicas ya mencionadas, no hay datos clínicos objetivos suficientes de la superioridad de la radiación con protones para las localizaciones más frecuentes. Glasziou *et al.*<sup>54</sup>, en su revisión de las circunstancias bajo las cuales los ensayos controlados aleatorios pueden no ser necesarios y los estudios observacionales pueden aportar la evidencia suficiente, indica que una de las condiciones es que el efecto del nuevo tratamiento sea muy superior al convencional (sugiere que a partir de 10 veces), condición que está lejos de darse en este caso.

Otro de los aspectos a considerar en relación con la necesidad de realizar ensayos es la incertidumbre sobre algunos aspectos del tratamiento con protones, como el hecho de que los protones proporcionan mayor LET (al final del pico de Bragg), desconociéndose si ésta tiene relevancia clínica tanto a corto como a largo plazo, y tanto en términos de eficacia como de toxicidad<sup>27</sup>, o como el potencial y debatido riesgo relacionado con los neutrones producidos durante el tratamiento con protones<sup>55</sup>. Dos aspectos adicionales a considerar son que la aplicación clínica nos traslada desde el marco teórico, o de estudio de simulación, al ámbito de la práctica

real, en la que la tecnología disponible puede aportar limitaciones o incertidumbres<sup>56</sup> y, en segundo lugar, que el tratamiento se da en un marco de práctica clínica de alta complejidad en el que la calidad y el resultado final no dependen de un único factor como puedan ser las mejores propiedades físicas de los protones<sup>53</sup>.

En este sentido, es bueno recordar que intervenciones con una sólida justificación teórica de partida, con la formulación de un mecanismo de acción plausible, como el uso de la eritropoyetina (EPO) en tratamientos de radioterapia, para no dejar el ámbito de la radioterapia, no se tradujeron en beneficios clínicos reales<sup>57-59</sup>.

El conocimiento básico y los estudios de distribución pueden apuntar aquellas indicaciones en las que los protones pueden tener mayores ventajas en relación con otras formas de radioterapia y, de la misma manera, aquellas situaciones en las que los potenciales beneficios es muy poco probable que se materialicen (por el tipo de localización tumoral, la edad del paciente, etc.).

El tratamiento de determinados tumores pediátricos sería, precisamente, un campo de posible aplicación de los protones, ya que las tasas elevadas de supervivencia conseguidas hacen relevante una de las principales ventajas potenciales de los protones en comparación con otras técnicas: la disminución de los cánceres inducidos<sup>10</sup>. Ésta es una de las ventajas teóricas de los protones frente a otras modalidades que permiten un alto grado de conformación (IMRT con fotones) pero aumentan la dosis total de radiación<sup>55</sup>.

Por último, la radioterapia con protones es una modalidad de tratamiento de alta complejidad, con un coste elevado en cuanto a infraestructura y funcionamiento en comparación con la radioterapia convencional<sup>60</sup>. La disponibilidad de datos de efectividad ante diferentes situaciones clínicas permitirá realizar estimaciones de coste-efectividad más precisas y una adecuada priorización y planificación de los recursos necesarios.

Evidentemente, el tipo de estudios debe adaptarse a los conocimientos previos y a criterios de factibilidad en relación con el resultado de salud que se pretende evaluar (supervivencia, control de la enfermedad, toxicidad aguda, toxicidad tardía), al beneficio comparativo esperado y a la frecuencia de la enfermedad. Una de las principales ventajas de los protones, la reducción de la incidencia de segundas neoplasias como resultado de la disminución de la radiación de tejido sano en comparación con los tratamientos con fotones (con o sin IMRT), es difícilmente evaluable mediante

ensayos clínicos debido a su relativa baja incidencia y tardía aparición. En estos casos, la única posibilidad es la realización de estudios observacionales de seguimiento<sup>59,61</sup>.

En cánceres de muy baja frecuencia, la realización de ensayos clínicos aleatorios puede ser impracticable, ya que requeriría un largo tiempo de reclutamiento. En estos casos, los conocimientos teóricos y los estudios de simulación dosimétrica pueden ser la única evidencia inicial disponible, más allá de estudios de seguimiento que permitan una cierta medida de las ventajas de los protones.

Para tumores más frecuentes, diversos autores<sup>47,48,50,51</sup> proponen la realización de ensayos clínicos fase III o, como fase previa, la realización de estudios prospectivos fase II bien diseñados y conducidos.

En conclusión:

1. La evidencia disponible sobre los beneficios del tratamiento con protones tiene lagunas metodológicas significativas que dificultan establecer conclusiones sólidas.
2. Los datos disponibles permiten constatar que en algunos tumores de baja frecuencia los beneficios de los protones pueden ser significativos.
3. Se deben realizar estudios clínicos adecuados para evaluar el beneficio de los protones en otras localizaciones.
4. Los beneficios derivados de la prevención de segundas neoplasias inducidas por la radiación son especialmente relevantes en los tumores pediátricos.
5. Los resultados obtenidos justifican que se disponga, al menos, de una instalación de tratamiento con protones en España para el tratamiento de aquellos tumores con mayor potencial de beneficio y con una parte del tiempo de actividad dedicado a la investigación clínica para contribuir a mejorar la evidencia, de acuerdo con las propuestas de la “Estrategia en Cáncer” del Sistema Nacional de Salud.

# Bibliografía

1. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. Société Française de Radiothérapie Oncologique. *Cancer/Radiothérapie*. 2008;12:143-313.
2. Maceira Rozas MC, García Caeiro AL, Rey Liste MT, Castro Bernárdez M. Radioterapia de intensidad modulada. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Investigación avaliativa; IA2005/01. 2005.
3. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005 Sep 15;104(6):1129-37.
4. Kraft G. Tumor therapy with heavy charged particles. *Progress in Particle and Nuclear Physics*. 2000;45:S473-S544.
5. Noël 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 Oct;7(5):321-39.
6. Weber DC, Mirimanoff RO, Miralbell R. Proton beam therapy: clinical indications and summary of the Swiss experience. *Bull Cancer*. 2007 Sep 1;94(9):807-15.
7. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):953-64.
8. Kitagawa A, Muramatsu M, Sasaki N, Takasugi W, Wakaisami S, Biri S, et al. Multiply charged carbon-ion production for medical application. *Rev Sci Instrum*. 2008 Feb;79(2 Pt 2):02C303.
9. Cella L, Lomax A, Miralbell R. Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jan 1;49(1):217-23.
10. 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 Nov 1;54(3):824-9.
11. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ. Treatment with neutrons: hadrontherapy part II: physical basis and clinical experience. *Cancer Radiother*. 2003 Oct;7(5):340-52.

12. 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 Jun; 71(3):251-8.
13. 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 Jan;22(1):37-53.
14. Wilson R. Radiobiological use of fast protons. *Radiology.* 1946;47:487-91.
15. Particle Therapy Cooperative Group. Disponible en: <http://www.ptcog.web.psi.ch>. 2008
16. Disponible en: <http://ptcog.web.psi.ch/2008>
17. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol.* 2007 May; 83(2):110-22.
18. Medina R, Casas F, Calvo FA. Radiation oncology in Spain: historical notes for the radiology centennial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jul; 15;35(5):1075-97.
19. Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B, Lievens Y, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol.* 2005 Jun;75(3):355-65.
20. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006.
21. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jonsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol.* 2005;44(8):850-61.
22. Hadrontherapie. KCE reports vol. 67B. Centre fédéral d'expertise de soins de santé. 2007.
23. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003 Feb;15(1):S37-S50.
24. Turesson I, Johansson KA, Mattsson S. The potential of proton and light ion beams in radiotherapy. *Acta Oncol.* 2003;42(2):107-14.
25. CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica España. 2002 [actualizada el 4 de junio de 2007; consultada el 6 de enero de 2008]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm/2008>

26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001 (updated May 2004) (Chapter 6: forming guideline recommendations). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section6.html/2001>
27. Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy—a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol.* 2007 May; 83(2):123-32.
28. Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 10; 25(8):965-70.
29. Levin WP, Kooy H, Loeffler JS, DeLaney TF. Proton beam therapy. *Br J Cancer.* 2005 Oct 17;93(8):849-54.
30. MacDonald SM, DeLaney TF, Loeffler JS. Proton beam radiation therapy. *Cancer Invest.* 2006 Mar;24(2):199-208.
31. Greco C, Wolden S. Current status of radiotherapy with proton and light ion beams. *Cancer.* 2007 Apr 1;109(7):1227-38.
32. Pijls-Johannesma M, Grutters JP, Lambin P, De Ruyscher D. Particle therapy in lung cancer: Where do we stand? *Cancer Treat Rev.* 2008 May; 34(3):259-67.
33. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2004;43(4):316-81.
34. Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer. AHQR Publication N° 08-EHC010-EF 2008.
35. Colli B, Al Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg.* 2001 Dec;95(6):933-43.
36. Triozzi PL, Eng C, Singh AD. Targeted therapy for uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2008 May;34(3):247-58.
37. Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology.* 1999 Aug;106(8):1579-87.
38. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jonsson B, Glimelius B. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer.* 2005 Feb 15;103(4):793-801.
39. Slater JD. Clinical applications of proton radiation treatment at Loma Linda University: review of a fifteen-year experience. *Technol Cancer Res Treat.* 2006 Apr;5(2):81-9.

40. Chang JY, Zhang X, Wang X, Kang Y, Riley B, Bilton S, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):1087-96.
41. Mirimanoff RO. New radiotherapy technologies for meningiomas: 3D conformal radiotherapy? Radiosurgery? Stereotactic radiotherapy? Intensity-modulated radiotherapy? Proton beam radiotherapy? Spot scanning proton radiation therapy... or nothing at all? *Radiother Oncol.* 2004 Jun;71(3):247-9.
42. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002 Jan 19;359(9302):248-52.
43. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ.* 2005 Apr 16;330(7496):895-7.
44. Zietman AL. Dose escalation in localized prostate cancer: make no assumptions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):635-6.
45. Vandembroucke JP. Observational research, randomized trials, and two views of medical science. *PLoS Med.* 2008 Mar 11;5(3):e67.
46. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, Fernández P, Macías V, Marino A, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 4.
47. Glimelius B, Montelius A. Proton beam therapy-do we need the randomized trials and can we do them? *Radiother Oncol.* 2007 May;83(2):105-9.
48. Tepper JE. Protons and parachutes. *J Clin Oncol.* 2008 May 20; 26(15):2436-7.
49. Goitein M, Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):175-6.
50. Glatstein E, Glick J, Kaiser L, Hahn SM. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? An alternative view. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):2438-9.
51. Macbeth FR, Williams MV. Proton therapy should be tested in randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):2590-1.
52. Morgan JP. A patient's perspective on randomized clinical trials for proton radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):2592-3.
53. Brada M, De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M. Evidence for proton therapy. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 28.

54. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomized trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*. 2007 Feb 17; 334(7589):349-51.
55. Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol*. 2008 Jul 7;53(13):R193-R241.
56. Goitein M. Magical protons? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 1;70(3):654-6.
57. Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Oct 18;362(9392):1255-60.
58. Henke M, Mattern D, Pepe M, Bezay C, Weissenberger C, Werner M, et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol*. 2006 Oct 10;24(29):4708-13.
59. Bentzen SM. Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue? *Radiother Oncol*. 2008 Feb;86(2):142-7.
60. Lievens Y, Van den BW. Proton beam therapy: too expensive to become true? *Radiother Oncol*. 2005 May;75(2):131-3.
61. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996 May 11;312(7040):1215-8.



# Annexos

# Tabla de metodología

N.	Revisión		Características de la búsqueda				Resultados			Tipo de revisión	
	Título	Autores	Referencia	Palabras clave	Periodo	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Núm. de estudios	Partícula		Tipo de tumores estudiados
1	Proton therapy-a systematic review of clinical effectiveness	Olsen DR Bruland OS Frykholm G Norderhaug IN	Radiother Oncol. 2007;83(2): 123-32	systematic review proton therapy clinical effectiveness	hasta marzo 2006	RCT cohortes caso/control series de casos transversal	<50 pacientes (excepto estudios pediátrica)	54	protones	Revisión general sobre la eficacia de la radioterapia con protones en todo tipo de cáncer: -tumores pediátricos intracraniales -tumores oculares -cordoma y condrosarcoma -próstata -pulmón de células no pequeñas -hepatocelular	Sistemática Narrativa Semisistemática  sistemática
2	A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer	Lodge M Pijs-Johannesma M Stirk L Munro AJ De Ruysscher D Jefferson T (Cochrane)	Radiother Oncol. 2007;83(2): 110-22	hadron particle proton ion radiotherapy cancer review	hasta enero 2007	n>20 años seguimiento>2 clasificación: prospectivos/retrospectivos/ series de casos	animales	186	137 protones 49 iones (563 neutrones: no se analizan)	Revisión general sobre la eficacia de la radioterapia con hadrones en todo tipo de cáncer: -cabeza y cuello -próstata -oculares -GI: esófago, hepatocelular, pancreático -pulmón de células no pequeñas -SNC -sarcomas -pélvicos: cérvix, vejiga	sistemática
3	Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence	Brada M Pijs-Johannesma M De Ruysscher D	J Clin Oncol. 2007;25(8): 965-70	ver Lodge	ver Lodge	ver Lodge	ver Lodge	36	ver Lodge	ver Lodge	sistemática
4	Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams	Schulz-Ertner D Tsujii H	J Clin Oncol. 2007;25(8): 953-64	no cita no cita	no cita (2007)	clasificación: prospectivos no aleatorios/ retrospectivos no aleatorios/ RCT	no cita	no cita	protones iones	Revisión general sobre la eficacia de la radioterapia con protones en todo tipo de cáncer: -melanoma uveal -tumores pediátricos -base craneal e intracranial: cordoma y condrosarcoma, otros y SNC -próstata -pulmón de células no pequeñas -hepatocelular -cabeza y cuello -hueso -otros: cérvix -lesiones benignas	semisistemática

CASPe <sup>25</sup>										Calidad metodológica	Comentarios		
N.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Conclusión del autor		
1	S	S	N (tumores de cabeza y cuello)	S	NE	NE	NE (debido a la naturaleza de los estudios)	S	NS	N (según el autor)	Bajo nivel de evidencia; se necesitan más estudios de mayor calidad para validar esta terapia.	1+	<p>Revisión MBE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Los criterios de inclusión de los estudios son demasiado estrictos dadas las características del tema, por lo que se pierde información en un ámbito en el que la experiencia clínica es importante.</li> <li>– Incluye tablas y una evaluación de la calidad de los artículos incluidos según SIGN.</li> </ul>
2	S	S	N (tumores pediátricos)	S	N	NE	NE (debido a la naturaleza de los estudios)	S	NS	N (según el autor)	Bajo nivel de evidencia; se necesitan más estudios de mayor calidad para validar esta terapia.	1+	<p>Revisión MBE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Incluye análisis económico.</li> <li>– Incluye tablas (reúne los resultados de las ramas con el mismo tratamiento de diferentes estudios con variables de resultado comunes = medias ponderadas).</li> <li>– También incluye estudios de eficacia de RT convencional.</li> <li>– No estudia los tumores pediátricos en particular.</li> </ul>
3	S	S	N	S	N	NE	NE (debido a la naturaleza de los estudios)	S	NS	N (según el autor)	Bajo nivel de evidencia; se necesitan más estudios de mayor calidad para validar esta terapia.	1+	<p>Actualización y análisis complementario de la revisión de Lodge, sólo evalúa la RT de protones.</p>
4	S	S	S	NS	NE	NE	NE (debido a la naturaleza de los estudios)	S	S	S (según el autor)	Bajo nivel de evidencia; no se necesitan más estudios de mayor calidad para validar esta terapia sino estudiar la escalada de dosis.	1+	<p>Realizada por un experto en radioterapia con hadrones, por lo que las explicaciones son muy completas y van más allá de lo estrictamente impuesto por la MBE.</p> <p>A pesar de que falta la explicación de los métodos utilizados, tiene el contenido y la estructura de una revisión sistemática.</p>

Revisión			Características de la búsqueda				Resultados			Tipo de revisión	
N.	Título	Autores	Referencia	Palabras clave	Periodo	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Num. de estudios	Particula	Tipo de tumores estudiados	Sistemática Narrativa Semisistemática
5	Proton beam therapy: clinical indications and summary of the Swiss experience	Weber D Mirmanoff R Miralbell R	Bull Cancer 2007;94(9): 807-15	protonthérapie chordomes chondrosarcome tumeurs oculaires pic de Bragg SPUG	?	?	?	?	?	Revisión general sobre las características físicas y radiobiológicas de los protones y principales indicaciones médicas: -tumores oculares -cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo o del raquis -sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas -meningiomas -gliomas de bajo grado -próstata -tumores pediátricos	narrativa
6	Current status of radiotherapy with proton and light ion beams	Greco C Wolden S	Cancer 2007;109(7): 1227-38	radiotherapy proton therapy light ions intensity modulated radiotherapy second cancers	?	?	?	?	?	-tumores pediátricos -tumores SNC -retinoblastoma -sarcomas pediátricos -melanoma de la úvea -sarcomas de la base del cráneo -tumores paraespinales -tumores de pulmón -tumores de mama -tumores de próstata -melanoma de la úvea -sarcomas de la base del cráneo -meningioma benigno -tumores nasofaríngeos, senos paranasal y nasal -tumores de próstata -tumores pediátricos -Otros tumores	narrativa
7	Proton beam therapy	Levin WP Kooy H Loeffler JS DeLaney TF	Br J Cancer 2005;93(8): 849-54	radiotherapy proton beam	?	?	?	?	?	-tumores oculares -sarcomas de la base del cráneo -meningioma benigno -tumores nasofaríngeos, senos paranasal y nasal -tumores de próstata -tumores pediátricos -Otros tumores	narrativa
8	Proton beam radiation therapy	MacDonald SM DeLaney TF Loeffler JS	Cancer Invest. 2006;24(2): 199-208	cancer treatment protons radiotherapy	?	?	?	?	?	-tumores oculares -sarcomas de la base del cráneo o del raquis -tumores pediátricos -tumores del SNC -tumores de cabeza y cuello -cáncer de próstata -cáncer de mama -cáncer G-I -cáncer de pulmón	narrativa

CASPe <sup>25</sup>										Calidad metodológica	Comentarios		
N.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Conclusión del autor		
5	S	S	N	N	NE	NE	NE	NS	NS	S (según el autor)	Superioridad de los protones en ciertas localizaciones (melanoma ocular, cordomas y condrosarcomas base cráneo y pediatría).	1-	Revisión narrativa realizada por un experto en radioterapia con protones.
6												1-	Revisión narrativa realizada por un experto en radioterapia oncológica.
7												1-	Revisión narrativa realizada por un experto en radioterapia con protones.
8												1-	Revisión narrativa realizada por un experto en radioterapia con protones.

Revisión			Características de la búsqueda				Resultados			Tipo de revisión	
N.	Título	Autores	Referencia	Palabras clave	Período	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Num. de estudios	Partícula	Tipo de tumores estudiados	Sistemática Narrativa semi-sistemática
9	Treatment with charged particles beams: hadron-therapy part I: physical basis and clinical experience of treatment with <b>protons</b>	Noël G. Feuvret L. Ferrand R. Mazeron JJ	Cancer Radiother. <b>2003</b> ; 7(5): 321-39	hadrontherapy particle beam therapy proton beams review	?	?	?	?	protones	-tumores oculares -cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo o del raquis -tumores pediátricos -meningiomas -gliomas cerebrales -malformaciones A-V -schwanomas vestibulares -cánceres pélvicos: próstata, cérvix, recto -tumores de cabeza y cuello -cáncer bronquial	semisistemática
10	Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)	Publication N. 08-EHC010-EF <b>2008</b>	?	de 2000 a sep. 2007	sí	sí	7	todo tipo de terapia incluida la radioterapia con protones	-cáncer de próstata	sistemática
12	A systematic overview of <b>radiation</b> therapy effects in prostate cancer	Nilsson S Norién BJ Widmark A	Acta Oncol. <b>2004</b> ;43(4): 316-81	radiotherapy radiation therapy brachytherapy prostatic cancer prostatic neoplasms	hasta enero 2003	?	sí	5	radioterapia (fotones y hadrones)	-cáncer de próstata	sistemática
14	Particle therapy in lung cancer: Where do we stand?	Pijls-Johannesma M Grutters JP Lambin P De Ruysscher D	Cancer Treat Rev. <b>2008</b> ;34(3): 259-67	neoplasm cancer carcinoma lung cancer proton ion charged particle hadron	hasta 1 de nov. 2007	estudios publicados en inglés, francés o alemán >20 pacientes >2 años de seguimiento	animales	10	protones iones carbono	-cáncer de pulmón	sistemática

CASPe <sup>25</sup>										Calidad metodológica	Comentarios		
N.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Conclusión del autor	SIGN <sup>26</sup>	
9	S	S	S	NS	NE	NE	NE	S	S	S (según el autor)	NE	1-	Revisión indefinida realizada por un experto en radioterapia con protones en la que falta metodología pero que incluye tablas con información detallada de los estudios incluidos así como la mayoría de estudios citados en el resto de revisiones. Tiene la estructura y contenido de una revisión sistemática.
10	S	S	S	S	NE	NE	NE	S	S	N (según el autor)	Bajo nivel de evidencia: se necesitan más estudios de mayor calidad para validar esta terapia.	1+	Informe estándar basado en criterios de medicina basada en la evidencia.
12	S	S	S	S	NE	NE	NE	S	S	S (según el autor)	La escalación de dosis en pacientes con enfermedad de riesgo medio y alto puede ser realizada con un <i>boost</i> de radioterapia conformacional en 3D con fotones o protones.	1+	
14	S	S	S	S	NE	NE	NE	S	S	N (según el autor)	A pesar de los prometedores resultados con partículas cargadas en estado I esperando una disminución de toxicidad a largo plazo especialmente con radioterapia con iones carbono, se necesita más evidencia para estandarizar este tratamiento en subgrupos de pacientes con cáncer de pulmón.	1+	Actualización de la revisión general de Lodge centrada en el tratamiento del cáncer de pulmón con radioterapia de partículas.



# Tablas de resultados por patología

Tumores de cabeza y cuello															
Institución	Estudio		Población		Patología		Intervención		Resultados		Revisiones				
	Tipo de estudio/ Autor (Año)	Núm. de pacientes	Localización tumoral	Estadio	Comparación	Resultados	Toxicidad	1	2	3	4	7	8	9	
Protones	MGH, EEUU	<b>Serie prospectiva/ Fiztek (2002)</b>	19	Tracto sinonasal: -neuroblastoma olfactorio -carc. neuro- endocrino	Estadio	Comparación	Dos ciclos de QT (cisplatino/etoposido) + RT combinado con fotones y protones de hasta 69,2 CGE (1,6-1,8 CGE/fracción) + 2 ciclos más de QT a los respondedores	Control local a 5 años: 88% Supervivencia a 5 años: 74%	Toxicidad aguda tolerable Daño lóbulos temporales y frontales en 4 pacientes Necrosis tejido blando y hueso en 2 pacientes Pérdida de vista en ningún paciente						
	LLUMC, EEUU	<b>Serie prospectiva/ Lin (1999)</b>	16	Carc. nasofaríngeo recidivante		Fotones (50-88,2 Gy) + reirradiación protones 3D-CRT (59,4-70,2 CGE)	Control local a 2 años: 50% Supervivencia global y libre de recidiva locoregional: 50%	Toxicidad a largo plazo: -un caso de osteonecrosis -un caso de ulceración crónica de la nasofaringe -ninguna toxicidad del SNC							
	PMRC, Japón	<b>Serie retrospectiva/ Slater (2005)</b>	29	Orofaringe paranasal		Protones + fotones 76 CGE	Control local a 5 años: 84% Supervivencia global a 5 años: 65%	Toxicidad severa a largo plazo: 10%							
Iones	OISS (Suiza), MGH (EEUU), PSI (EEUU), CPO (Francia), LLUMC (EEUU)	<b>Estudios dosimétricos/ Brown (1989), Cozzi (2001), Miralbell, (1992, 2000), Noël (2002), Slater (1992)</b>	26 [1,6]	ORL: cavum, amígdala orbitaria, periorbitario	II-IV	Protones + fotones 75,9 CGE	Control local a 5 años: 74% Supervivencia global a 5 años: 44%	Toxicidad severa a largo plazo: 18%	Mejor protección médula, órganos de riesgo (parótidas, SNC, retina, cristalino)						
	Chiba, Japón	<b>Serie prospectiva/ Mizoe (2004) escalada de dosis</b>	36	Cabeza y cuello	Local- mente avanzado	[iones carbono 48,6-70,2 (18 fracciones, 6 sem)] vs. [iones carbono 52,8-64 (16 fracciones, 4 sem)]	Control local a 5 años: 75% Supervivencia global a 5 años: -	Toxicidad: -							
GSI, Alemania	<b>Estudio comparativo series/ Schulz-Ertmer (2005)</b>	29	Carc. adenoides quisticos	Local- mente avanzado	[fotones (IMRT) 54 Gy+ iones carbono 18 CGE] vs. fotones (IMRT) 66 Gy	Control local a 4 años: 77,5% vs. 24,6% Supervivencia global a 4 años: 75,8% vs. 77,9%	Toxicidad severa a largo plazo: <5%								

La revisión no incluye la patología del estudio.

La revisión no incluye el estudio.

La revisión incluye el estudio.

Cordomas y condrosarcomas																			
Institución	Estudio		Población	Patología	Intervención	Resultados		Revisiones											
	Tipo de estudio/ Autor (Año)	Núm. de pacientes				Localización tumoral	± Comparación	Resultados	Toxicidad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
MGH, EEUU	RCT escalada de dosis/ Santoni (1998)	96	Localización tumoral	[protones + fotones] 67 vs. 72 CGE	No evalúa la eficacia clínica	Daño lóbulo temporal % pacientes con daño l temporal: -2 años: 7,6% -5 años: 13,2%													
			Cordoma o condrosarcoma base cr.																
			53 cordoma base cr. 10 condrosarcoma base cr.				[protones vs. fotones (no RT precisión)]	Control local significativamente más alto (respecto a fotones convencional)											
			Cordoma base cr.				[protones + fotones] 67 CGE	<b>Medias ponderadas de cordomas:</b> -control local 5 años: <b>60-63%</b> -supervivencia global 5 años: 81%											
			33 cordoma base cr. 25 condrosarcoma base cr.				[protones] 70,7 CGE	<b>Medias ponderadas de condrosarcoma:</b> -control local 5 años: <b>95%</b> -supervivencia global 5 años: 100%											
MGH, EEUU	Serie de casos retrospectiva/ Hug (1995)	20	Cordomas o condrosarcomas axiales	[protones]	Control local a 5 años: -56% cordomas -100% condrosarcomas														
			Cordoma base cr.	[protones] 74 CGE	Control local a 3 años: 87,5% Supervivencia global a 3 años: 93,8%														
PSI, Suiza	Serie de casos retrospectiva/ Weber (2005)	20	Cordomas extracraneales	[protones]	Control local a 3 años: -100% con implantes quirúrgicos -70% sin implantes qx														
			53 cordoma base cr. 27 condrosarcoma base cr.	[iones He/Ne] 65 CGE	<b>Medias ponderadas de cordomas:</b> -supervivencia global a 5 años: 83%														
LBL, EEUU	Serie de casos retrospectiva/ Castro (1994)	80	Cordoma base cr.	[iones carbono] 60 CGE	Control local a 5 años: 86% -supervivencia global a 5 años: 93%														
			Cordoma base cr.	[iones carbono] 60 CGE	<b>Medias ponderadas de condrosarcoma:</b> -control local a 5 años: 86% -supervivencia global a 5 años: 93%														
			Condrosarcoma base cr.	60 CGE	<b>Medias ponderadas de cordomas:</b> -control local a 5 años: 25% fotones convencional, 50% fotones estereotáxica -supervivencia global a 5 años: 82% fotones convencional, 44% fotones estereotáxica <b>Medias ponderadas de condrosarcoma:</b> -control local a 5 años: 90% fotones convencional, 100% fotones estereotáxica -supervivencia global a 5 años: 100% fotones estereotáxica														
GSI, Alemania	Serie de casos prospectiva/ Schulz-Ertmer (2007)	54	Condrosarcoma base cr.	[iones carbono] 60 CGE	Control local a 5 años: 90% fotones convencional, 100% fotones estereotáxica -supervivencia global a 5 años: 100% fotones estereotáxica														
			Condrosarcoma base cr.	60 CGE	<b>Medias ponderadas de cordomas:</b> -control local a 5 años: 25% fotones convencional, 50% fotones estereotáxica -supervivencia global a 5 años: 82% fotones convencional, 44% fotones estereotáxica <b>Medias ponderadas de condrosarcoma:</b> -control local a 5 años: 90% fotones convencional, 100% fotones estereotáxica -supervivencia global a 5 años: 100% fotones estereotáxica														
Fotones	Lodge et al. (2007)	54	Condrosarcoma base cr.	[iones carbono] 60 CGE	Control local a 5 años: 90% fotones convencional, 100% fotones estereotáxica -supervivencia global a 5 años: 100% fotones estereotáxica														
			Condrosarcoma base cr.	60 CGE	<b>Medias ponderadas de cordomas:</b> -control local a 5 años: 25% fotones convencional, 50% fotones estereotáxica -supervivencia global a 5 años: 82% fotones convencional, 44% fotones estereotáxica <b>Medias ponderadas de condrosarcoma:</b> -control local a 5 años: 90% fotones convencional, 100% fotones estereotáxica -supervivencia global a 5 años: 100% fotones estereotáxica														

Meningiomas																									
Institución	Estudio		Población	Patología	Intervención	Resultados		Revisiones																	
	Tipo de estudio/ Autor (Año)	Núm. de pacientes				Resultados	Toxicidad	1	2	3	4	5	6	7	8	9									
	Serie de casos retrospectiva/ Austin-Seymour (1990)	13	Meningioma benigno, maligno o atípico	± Comparación	Tasa de control en 26 meses: 100%	-																			
																					Serie de casos retrospectiva/ Miralbell (1992)	Tasa de control en 53 meses: 100%	-		
MGH, EEUU	Serie de casos retrospectiva/ Wenkel (2000)	46	Meningioma benigno recidivante	[fotones + protones] 59 CGE	Tasa de control: -5 años: 100% -10 años: 88% Supervivencia global: -5 años: 93% -10 años: 77%	80% libre de toxicidad severa a 10 años -1 necrosis cerebral (muerte) -complicaciones neurológicas -toxicidad oftalmológica -anormalidades endocrinas																			
	Serie de casos retrospectiva/ Hug (2000)	31	Meningioma maligno, o atípico	[fotones] o [protones + fotones] 62/58 CGE	Tasa de control: -5 años: 17% (fotones)/ 80% (fotones+protones)	-																			
	Serie de casos retrospectiva/ Noël (2002)	17	Meningioma	[fotones + protones] 61 CGE	Tasa de control: -4 años: 88% Supervivencia global: -4 años: 89%	-																			
CPD, Francia	Serie de casos retrospectiva/ Noël (2005)	51	Meningioma	[fotones + protones] 60,6 CGE	Tasa de control: -4 años: 98% Supervivencia global: -4 años: 100%	2/51 toxicidad grado 3																			
	Serie de casos retrospectiva/ Verhinnen (2001)	27	Meningioma	[protones]	Tasa de control local: 88%	13% déficits neurológicos permanentes																			
PSI, Suiza	Serie de casos retrospectiva/ Weber (2004)	16	Meningioma	[protones] 52,2-64 CGE	Tasa de control local a 3 años: 91,7%	76,2% libre de toxicidad a 3 años 18% toxicidad tardía grado 3-4																			
Uppsala, Suecia	Serie de casos retrospectiva/ Gudjonsson (1999)	19	Meningioma	[protones] 24 Gy (4 fracciones)	Tasa de control local a 3 años: 100%	-																			

Protones

Próstata																							
Estudio	Población		Intervención	Resultados		Revisiones																	
	Institución	Tipo de estudio/ Autor (Año)	Núm. de pacientes	Estadio	± Comparación	Resultados	Toxicidad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12					
MGH y LLUMC, EEU	RCT escalada de dosis/ Zietman (2005)	IB, IB	393	Estadio	[protones (19,8 GyE + fotones (50,4 Gy)] vs. [protones (28,8 GyE + fotones (50,4 Gy)] compara dosis diferentes de protones	No diferencias en OS Mejoría en el control local bioquímico a los 5 años [p1,4% vs. 80,4%] p<0,01	No diferencias en toxicidad GI, GU grado III Aumento moderado toxicidad GI grado II en el grupo de dosis mayor																
					[fotones 50,5 Gy + fotones 16,8 Gy] vs. [fotones 50,4 Gy + protones 25,2 Gy]	No diferencias en OS Mejoría en el control local a los 8 años [19% vs. 85%]	Más hemorragia rectal [32% vs. 12%] Más <i>urethral stricture</i>																
					[fotones 60-68 Gy] vs. [fotones + protones 70-76,5 Gy] terapia combinada	No diferencias en OS	Toxicidad rectal [20% vs. 16%] Toxicidad urinaria [33% vs. 34%]																
LLUMC, EEU	Serie prospectiva/ Yonemoto (1997)	T2, T3	106	T2, T3	[fotones 45 Gy + protones 30 CGE]	Normalización PSA 2 años: 96%, 97%, 63% para PSA pretratamiento de [ >4-10], [ >10-20], [ >20]/ recurrencia local: 2,8%	Toxicidad gr 1-2 a 2 años: 12% Toxicidad gr 3-4 a 2 años: 0%																
					[fotones + protones] 74-75 CGE	DFS comparable a otros tipos de tratamiento local	Toxicidad mínima																
					[fotones 50 Gy (25 fx) + protones 26 Gy (13 fx)]	Recatada bioquímica en 6 de 30	Toxicidad tardía grado 2, GU: 10%, GI: 10%																
NCC, Japón	Serie prospectiva/ Nihei (2005)	T1-T3	30	T1-T3	IM [fotones] vs. IM [protones] 81 CGE	Mejor homogeneidad con protones	Con intensidad modulada de protones o de fotones, <5% de toxicidad rectal grado 3																
					iones C [54-72 CGE]	Supervivencia global a 5 años: 89% Control local a 5 años: 100%	Toxicidad GI : 6% Toxicidad GU: <5%																
					iones C 66 CGE																		
PSI, Suiza	Estudio dosimétrico/ Cella (2001)	T1b-3	1	T1b-3	iones C [54-72 CGE]																		
					iones C 66 CGE																		
					iones C 66 CGE																		
Chiba, Japón	Serie prospectiva/ Akukara (2004)	T1b-3	201	T1b-3	iones C [54-72 CGE]																		
					iones C 66 CGE																		
					iones C 66 CGE																		
Fotones	Lodge <i>et al.</i> (2007)			fotones		Medias ponderadas: –control local a 5 años: 83% –supervivencia global a 5 años: 66%	Medias ponderadas: Toxicidad G-I tardía y grado ≥2: 29% Toxicidad G-U y grado ≥2: 28%																

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas**

Estudios incluidos		Población	Intervención	T	Resultados	Toxicidad	Revisiones													
Institución	Tipo de estudio/ Autor (Año)	n	Estadio	Seguimiento (meses)	Resultados	Toxicidad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>Protones</b>																				
	<b>Serie prospectiva/</b> Bush <i>et al.</i> (2004)	68	I	?	[protones] 51/60 CGE	Supervivencia global a 3 años: 74% Supervivencia libre de enfermedad: 72% Recidiva metastásica: 31%	-													
LLUMC, EELUJ	<b>Serie prospectiva/</b> Bush <i>et al.</i> (1999)	37	I-IIIa	14 [3-45]	[fotones 45 Gy + protones 28,8 CGE] / [protones] 51 CGE	Control local (2 años)=87% Supervivencia libre de enfermedad (2 años)=63% I=85%; IIIA=19% Supervivencia global (3 años)=44% I=39%; IIIA=13%	Neumonitis grado 2=5,7%													
	<b>Serie prospectiva/</b> Hata <i>et al.</i> (2007)	21	I	25 [10-54]	[protones] 50/60 Gy	Tasa de progresión local libre a 2 años=95% IA=100%; IB=90% Supervivencia libre de enfermedad (2 años)=79% IA=89%; IB=70% Supervivencia global a 2 años=74% IA=100%; IB=47%	Aguda: hematológica grado 1-2:14% Media: -dermatitis grado 1=20% -neumonitis grado 2=5% -toxicidad grado 2 tardía=10%													
PRCC, Japón	<b>Serie retrospectiva/</b> Shioyama <i>et al.</i> (2003)	51	I-IV	30 [18-153]	[protones] 76 CGE	Supervivencia global a 5 años: 29% global IA: 70%; IB:16% Control <i>in field</i> : IA: 89%; IB:39%	Toxicidad aguda pulmonar: -grado 1 o menos=92% -grado 2=6% -grado 3=2%													
NCC, Japón	<b>Serie retrospectiva/</b> Nihel <i>et al.</i> (2006)	37	I	24 [3-62]	[protones] 70-94 CGE	Tasa de progresión local libre (1/2 años)=91/80% Supervivencia libre de enfermedad (1/2 años)=73/58% Supervivencia global (2 años)=84% Supervivencia libre de enfermedad locorregional (2 años) IA=79%; IB=60%	Aguda grado 1=84% Tardía: -grado 1=68% -grado 2=8% -grado 3=8%													
	<b>E. dosimétrico</b> búsqueda de dosis/ Koto <i>et al.</i> (2004);	82	I	41 [5-87]	[iones carbono] 59-95 vs. 68-79 GyE	Control local a 3-5 años: 77% Supervivencia global a 2 años: 42%	Neumonitis grado ≥2=1%													
	<b>NRCT</b> escalada de dosis/ Miyamoto <i>et al.</i> (2003)	81	I	53	[iones carbono] 59-95 vs. 68-79 GyE															
HIMAC, Japón	<b>Serie prospectiva/</b> Nishimura <i>et al.</i> (2003)	50	I	?	[iones carbono] 59-95 GyE															
	<b>Serie prospectiva/</b> Miyamoto <i>et al.</i> (2007)	50	I	59 [6-83]	[iones carbono] 72 GyE	Control local a 5 años=95% Supervivencia específica de cáncer de pulmón a 5 años=76% Supervivencia global a 5 años=50%	Aguda: neuromo. grado 1=2%, grado 2=2% Tardía grado 1=96%, grado 2=4%													
	<b>NRCT</b> escalada de dosis/ Miyamoto <i>et al.</i> (2007)	79	I	39	[iones carbono] 52,8 vs. 60 GyE	Control local a 5 años=90% IA=80% Supervivencia específica cáncer de pulmón a 5 años=68% IA=87%; IB=42% Supervivencia global a 5 años=45% IA=87%; IB=42%	No toxicidad grado 3+ aguda o tardía													
Fotones	Lodge <i>et al.</i> (2007)		RT estereotáxica [fotones]			Medias ponderadas: -Control local a 3-5 años: 87% -Supervivencia global a 2 años: 59%	Neumonitis grado ≥2=10%													

Tumores oculares														
Estudio		Población	Patología	Intervención	Resultados	Revisiones								
Institución	Tipo de estudio/ Autor (Año)	Núm. de pacientes	Localización tumoral	± Comparación	Resultados	1	2	3	4	5	6	7	8	9
MGH, EEUU	RCT escalada de dosis/ Gragoudas (2000)	188	Melanoma cuerpo ciliar o coroidal	protónes 70 vs. 45 CGE (en 5 fracciones)	-no hay diferencias en recurrencia del tumor, agudeza visual, lectura letras o maculopatía radioinducida									
	Cohortes prospectiva/ Seddon (1985, 1990)	813	Melanoma uveal	protónes (? CGE) vs. enucleación	-no hay diferencias en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad (grupos no comparables, pero regresión Cox ajustada por factores pronósticos)									
London, UK	Cohortes retrospectiva/ Wilson (1999)	597	Melanoma coroidal	protónes 60 CGE vs. braquiterapia 100 CGE con I125 o Ru126	-mayor tasa de mortalidad, menor tasa de recurrencia local									
	Serie de casos prospectiva/ Egger (2001)		Melanoma uveal	protónes 54,5 CGE	-control local a 5 años: 98,9 ± 0,6%									
PSI, Suiza	Serie de casos prospectiva/ Egger (2003)	2.645	Melanoma uveal	protónes 54,5 CGE	-supervivencia específica a 10 años en tumores controlados localmente: 72,6 ± 1,9% /sin control local: 47,5% ± 6,5% -preservación ocular a 15 años: 83,7%									
	Serie de casos prospectiva/ Hocht (2004)	245	Melanoma uveal	protónes 60 CGE	-control local a 3 años: 95,5% -preservación ocular a 3 años: 87,5%									
Clatterbridge, UK	Serie de casos retrospectiva/ Damato (2005)	349	Melanoma uveal (iris)* (88)	protónes 53,1 CGE (4 fracciones)	-control local a 4 años: 96,7%									
	Serie de casos retrospectiva/ Damato (2005)		Melanoma uveal	protónes 53,1 CGE (4 fracciones)	-recurrencia local a 5 años: 3,5% -enucleación: 9,4% -oralidad por metástasis: 10%	Catarata radioinducida en 18/88								
MGH, EEUU	Serie de casos retrospectiva/ Munzränder (1999)	3.000	Melanoma uveal	protónes 70 CGE (5 fracciones)	-control local a 5 años: 96% -supervivencia global a 5 años: 80% -preservación ocular a 5 años: 90% global -tumores pequeños: 97% -tumores medianos: 93% -tumores grandes: 78%									
	Serie de casos retrospectiva/ Gragoudas (2002)		Melanoma uveal	protónes 70 CGE (5 fracciones)	-control local a 15 años: 95% -preservación ocular a 15 años: 84%									
CPO, Francia	Serie de casos retrospectiva/ Lumbroso (2002)	1.062	Melanoma uveal	protónes 60 CGE (4 fracciones)	-supervivencia sin metástasis: 85%-97%									
Niza, Francia	Serie de casos retrospectiva/ Courdi (1999)	538	Melanoma uveal	protónes 57,2 CGE (4 fracciones)	-supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 86% -control local: 86,3%-92% -tasa de metástasis: 8% -vision útil conservada: 50%									

Continúa en la página siguiente

Tumores oculares (continuación)														
Institución	Estudio		Población	Patología	Intervención	Resultados		Revisiones						
	Tipo de estudio/ Autor (Año)	Núm. de pacientes				Resultados	Toxicidad	1	2	3	4	5	6	7
UCSF, EEUU	RCT/ Char (1993)	184	Melanoma uveal tamaño grande y medio	iones helio vs. braquiterapia I125	Menor recurrencia	Menor tasa de enucleación mayor tasa de complicaciones segmento anterior								
Chiba, Japón	NRCT escalada de dosis/ Castro (1997)	347	Melanoma uveal	iones helio 48/80 GGE	-control local a 5 años: 96% -supervivencia global a 5 años: 80% -con 48 GGE: control local a 5 años: 87%	-								
Lodge (2007)	NRCT escalada de dosis/ Tsuji (2006), Hirasawa (2006)	57	Melanoma uveal tamaño grande	iones carbono 60/85 GyE	-control local a 3 años: 97,4% -preservación ocular a 3 años: 91,1% -supervivencia global a 3 años: 88,2%	Tasas de preservación de ojo inferior y de glaucoma neovascular superior con iones								
<b>Fotones</b>					-control local a 5 años: 97% -preservación ocular: 90% (medias ponderadas)	Glaucoma neovascular: 16%								

Tumores pediátricos																				
Institución	Estudio Tipo de estudio/ Autor (Año)	Población n	Patología	Intervención	Resultados		Revisiones													
					Resultados	Toxicidad	1	2	3	4	5	6	7	8	9					
LLUMC, EEUU	<b>Serie de casos prospectiva/</b> Yuh (2004)	3	Meduloblastoma	[protones craneo- espinal] 54 CGE	± comparación	—	Periodo de seguimiento insuficiente para evaluar la toxicidad a largo plazo, disminución de la toxicidad en niños con mielosupresión													
	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Hug (2002)	26	Astrocitoma	[protones] 50,4-63 CGE		-supervivencia global: 85% -control local: 78%	4 pacientes con hipopituitarismo 1 caso de necrosis cerebral asintomática													
	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Mc Allister (1997)	28	Tumores base cr.	[protones] 54 GyE o [protones + fotones] 54 CGE		-4 recidivas	2 pacientes con epilepsia 1 paciente con déficit hormonal 1 paciente con cataratas													
	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Hug (2001)	1	Neuroblastoma retroperitoneal	[protones] 34,2 CGE		—	—													
CPO, Francia	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Habrand <i>et al.</i> (1999)	9	Tumores del SNC	[protones + fotones] 55-60 CGE		-supervivencia global a 1 año: 93 ± 6% -supervivencia global a 3 años: 83 ± 11% -control local: 92 ± 8%	Daños neuropsicológicos (3/17)													
	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Noël (2003)	17																		
	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Benk (1995)	18	Cordoma/ condrosarcoma	[protones + fotones] 60-80 CGE		-tasas de control local altas	Hipopituitarismo (27%) y cataratas señalados													
MGH, EEUU	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Hug (2002)	29	Tumores base cr. malignos y benignos	[protones] o [protones + fotones]																
	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Hug (2002)	4	Tumor de células gigantes base cr.																	
	<b>Serie de casos retrospectiva/</b> Hug (2000)	2	Rabdomiomasarcoma de la órbita																	
	<b>Serie de casos retrospectiva y comparación dosimétrica/ Yock (2005)</b>	7	Rabdomiomasarcoma	[protones] + quimioterapia estándar		-control local comparable a RT fotones	Probable disminución de la dosis a tejido sano Periodo de seguimiento insuficiente para evaluar la toxicidad a largo plazo													
	<b>Estudio dosimétrico/ St Clair (2004)</b>	3	SNC	[protones] ?																

Protones

Continúa en la página siguiente

Tumores pediátricos (continuación)																				
Institución	Estudio	Población	Patología	Intervención	Resultados		Revisiones													
					Resultados	Toxicidad	1	2	3	4	5	6	7	8	9					
LLUMC, EEUU	Estudio dosimétrico/ Lin (2000)	9	Localización tumoral Tumores fosa posterior	± comparación [protones] 54 CGE vs. [fotones 3D (teórico)]	Resultados	Disminución (/3) de la dosis administrada con protones en tejido sano														
	Estudio dosimétrico/ Fuss (1999)	7	Glioma vías ópticas	[protones] vs. [fotones 3D (teórico)]	No recurrencia ni progresión en 37 meses	Agudeza visual estable en aquellos que tenían visión útil														
	Estudio dosimétrico/ Lee (2005)	3	SNC (meduloblastoma, retinoblastoma, sarcoma n=3)	[protones] ?		Disminución de irradiación en tejido sano asociado a una potencial mejora del resultado cosmético (retinoblastoma) y del riesgo de malignidad secundaria. En el caso de sarcoma pélvico, nula irradiación de los ovarios														
PSI, Suiza	Estudio dosimétrico/ Weber (2004)	1	- rabdomiosarcoma seno paramasal - meduloblastoma	[protones] 50,4 CGE, [3D conformal fotones], [IMRT], [IMPT]		Reducción riesgo protones superior a fotones con o sin intensidad modulada														
	Estudio dosimétrico/ Miralbell (1997)	1	Meduloblastoma	[protones] vs. [fotones] (teórico)		Disminución de irradiación en tejido sano con protones														
	Estudio dosimétrico/ Miralbell (2002)	1	Meduloblastoma	[protones] vs. [fotones] (teórico)		Disminución de irradiación en tejido sano con protones														





**P.V.P.: 10 euros**