

La protonterapia en el tratamiento del cáncer

Evaluación de la seguridad, eficacia y efectividad clínicas, y eficiencia

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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

Salut/Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya



Generalitat
de Catalunya

La protonterapia en el tratamiento del cáncer

Evaluación de la seguridad, eficacia y efectividad clínicas, y eficiencia

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas de Salud

Salut/ Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

 Generalitat
de Catalunya

La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Evaluación de la seguridad, eficacia y efectividad clínicas, y eficiencia / Carolina Moltó-Puigmartí, Lucía Alonso-García, Jordi Giralt López de Sagredo, Carles Gomà, Sara Pedraza Fernández, José Fermín Pérez-Regadera Gómez, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa Maria Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2024.—582 p; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Cáncer 2. Protonterapia 3. Radioterapia

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

Para citar este informe:

Moltó-Puigmartí C, Alonso-García L, Giralt López de Sagredo J, Gomà C, Pedraza Fernández S, Pérez-Regadera Gómez JF, Estrada Sabadell MD, Vivanco Hidalgo RM. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Evaluación de la seguridad, eficacia y efectividad clínicas, y eficiencia. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2024. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

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

Editan:

Ministerio de Sanidad

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

Corrección: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: pendiente

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

Información preliminar

Autoría

Carolina Moltó Puigmartí: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Lucía Alonso García: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Jordi Giralt López de Sagredo: Profesor Titular. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

Carles Gomà: Radiofísico hospitalario. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Sara Pedraza Fernández: Médico Adjunto de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

José Fermín Pérez-Regadera Gómez: Profesor Titular Vinculado/Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Maria-Dolors Estrada Sabadell: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Rosa Maria Vivanco Hidalgo: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Otros participantes

Gonzalo Bravo Soto: Health, Research Methods, Evidence, and Impact (HEI), McMaster University, Canadá. Cochrane Collaboration. Colaboración en el cribado de las referencias y discusión metodológica.

Daniela Montalva Romero: Pontificia Universidad Católica de Chile. Colaboración en el cribado de las referencias.

Clara Pons Duran: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Colaboración en el cribado de referencias a texto completo, extracción de las características de los estudios y extracción de resultados de estudios sobre seguridad y eficacia/efectividad.

Joan Segur Ferrer: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Colaboración en el cribado de referencias a título y resumen, análisis de los estudios en marcha, y revisión de los resultados y la discusión sobre el coste-efectividad.

Coordinación

Coordinación del grupo de trabajo: **Carolina Moltó Puigmartí.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Supervisión científica: **Rosa Maria Vivanco Hidalgo.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Supervisión metodológica: **Maria Dolors Estrada Sabadell.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Coordinación técnica: **Jessica Ruiz Baena.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Coordinación administrativa y documentalista: **Roland Pastells Peiró.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Declaración de conflictos de interés

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

Índice

ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS	12
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	19
RESUMEN	21
ENGLISH ABSTRACT	29
RESUM EN CATALÀ	35
I. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	43
II. INTRODUCCIÓN	45
II.1 Descripción del problema de salud	45
II.1.1. Problema de salud diana	45
II.1.2. Manejo actual del problema de salud	46
II.1.3. Población diana	47
II.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	48
II.2.1. Características de la tecnología	48
II.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones	48
II.2.3. Utilización	49
II.2.4. Requerimientos de la técnica	50
II.2.5. Financiación de la tecnología	52
III. OBJETIVOS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	55
III.1 Objetivos	55
III.1.1. Objetivo general	55
III.1.2. Objetivos específico	55
III.1.3. Preguntas de investigación	55

IV. METODOLOGÍA	57
IV.1 Metodología de la revisión narrativa sobre la descripción del problema de salud y la tecnología	57
IV.1.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	57
IV.1.2 Criterios de inclusión y exclusión	57
IV.1.3 Proceso de selección de los estudios	58
IV.1.4 Evaluación de calidad	58
IV.1.5 Extracción de datos	58
IV.1.6 Síntesis de los datos	58
IV.2 Metodología de la RS de la seguridad y eficacia efectividad clínicas	59
IV.2.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	59
IV.2.2 Criterios de inclusión y exclusión	60
IV.2.3 Proceso de selección de los estudios	62
IV.2.4 Extracción de características de los estudios	63
IV.2.5 Extracción de los resultados de los estudios	64
IV.2.6. Evaluación del riesgo de sesgo de los desenlaces primarios	66
IV.2.7. Análisis y síntesis de los resultados	67
IV.2.8 Estudios en marcha	71
IV.3 Metodología de la RS sobre aspectos económicos	71
IV.3.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	71
IV.3.2 Criterios de inclusión y exclusión	72
IV.3.3 Proceso de selección de los estudios	73
IV.3.4 Extracción de datos	73
IV.3.5 Evaluación de la calidad	74
IV.3.6 Síntesis de los resultados	74
IV.3.7 Estudios en marcha	74
IV.4 Participación de grupos de interés	75
IV.4.1. Participación de los profesionales sanitarios	75
V. RESULTADOS	77
V.1 Resultados de la RS de seguridad y eficacia efectividad clínicas	77
V.1.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica proceso de cribado de referencias	77
V.1.2 Resultados de seguridad y eficacia/efectividad clínicas por cáncer	78

V.1.3 Estudios en marcha	232
V.2 Resultados de la RS sobre aspectos económicos	238
V.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica proceso de cribado de referencias	238
V.2.2 Resultados de coste-efectividad por cáncer	239
V.2.3 Estudios en marcha	268
 VI. DISCUSIÓN	 271
VI.1 Cuestiones metodológicas	271
VI.2 Discusión de los resultados de la RS de seguridad y eficacia/efectividad clínica	272
VI.2.1 Síntesis de la evidencia según indicación	275
VI.2.2 Recomendaciones de investigación futura	291
VI.3 Discusión de los resultados de la RS de la eficienci	293
VI.4 Aplicabilidad	299
 VII. CONCLUSIONES	 301
 VIII. REFERENCIAS	 305
 IX. ANEXOS	 315
ANEXO 1. Estrategias de búsqueda en las bases de datos	315
Seguridad y eficacia/efectividad clínica	315
Aspectos económicos	317
ANEXO 2. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínica	322
ANEXO 3. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad	405
ANEXO 4. Tabla de características de los estudios incluidos en los dominios de seguridad y eficacia efectividad clínicas	414
1. Cabeza y cuello	414
2. Sistema nervioso central	425
3. Tórax	430
4. Sistema digestivo	437
5. Sistema genitourinario	445
6. Mama y sistema reproductor femenino	451

ANEXO 5. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el dominio de seguridad y eficacia/efectividad	455
1. Cabeza y cuello	455
2. Sistema nervioso central	462
3. Tórax	468
4. Sistema digestivo	477
5. Sistema genitourinario	488
6. Mama y sistema reproductor femenino	492
ANEXO 6. Tablas de extracción de resultados de los estudios incluidos en los dominios de seguridad y eficacia/efectividad clínica	496
1. Cabeza y cuello	496
2. Sistema nervioso central	511
3. Tórax	521
4. Sistema digestivo	530
5. Sistema genitourinario	541
6. Mama y sistema reproductor femenino	552
ANEXO 7. Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad	557
1. Cabeza y cuello	557
2. Tórax	566
3. Sistema digestivo	568
4. Sistema genitourinario	570
5. Mama y sistema reproductor femenino	574
ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe	579

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos de seguridad y eficacia/efectividad clínicas	77
Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos de coste-efectividad	238

Índice de tablas

Tabla 1. Indicaciones terapéuticas aprobadas e indicaciones no recomendadas según la Resolución de 30 de noviembre de 2020 de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia	53
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de documentos sobre el problema de salud y la tecnología según la estructura PICO-D	57
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios de seguridad y eficacia/efectividad clínicas según la estructura PICO-D	60
Tabla 4. Valores de DMI establecidos para cada desenlace y población	68
Tabla 5. Definiciones para calificar la certeza de evidencia siguiendo la metodología GRADE (24)	69
Tabla 6. Algoritmo de decisión para la valoración de la certeza de la evidencia	69
Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios de coste-efectividad según la estructura PICO-D	72
Tabla 8. Número de estudios incluidos y analizados, clasificados por indicación según localización anatómico o sistema corporal, población y diseño de estudio	78
Tabla 9. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica	81
Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta	89
Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta	102
Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta	115
Tabla 13. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para meduloblastoma en población adulta	129

Tabla 14. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para neuroma acústico o Schwannoma vestibular en población adulta	133
Tabla 15. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para metástasis leptomeníngea en población adulta	136
Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta	146
Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta	173
Tabla 18. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer pancreático en población adulta	187
Tabla 19. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para hepatocarcinoma en población adulta	192
Tabla 20. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer anal en población adulta	200
Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta	209
Tabla 22. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer testicular en población adulta	221
Tabla 23. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de mama en población adulta	225
Tabla 24. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer uterino en población adulta	230
Tabla 25. Estudios en marcha para la evaluación de la seguridad y/o eficacia/efectividad clínicas de la P	233
Tabla 26. Estudios en marcha para la evaluación de la seguridad y/o eficacia/efectividad clínicas de la PT por indicaciones distintas a las evaluadas en el presente informe y aún no aprobadas para PT en España	236
Tabla 27. Estudios en marcha relativos al coste-efectividad de la PT	268

Tabla 28. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica	275
Tabla 29. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta	276
Tabla 30. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta	278
Tabla 31. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta	279
Tabla 32. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para meduloblastoma en población adulta	280
Tabla 33. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para neuroma acústico o Schwannoma vestibular en población adulta	280
Tabla 34. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para metástasis leptomenígea en población adulta	281
Tabla 35. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer de pulmón en población adulta	283
Tabla 36. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer esofágico en población adulta	284
Tabla 37. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer pancreático en población adulta	285
Tabla 38. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para hepatocarcinoma en población adulta	286
Tabla 39. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer anal en población adulta	287

Tabla 40. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer de próstata en población adulta	288
Tabla 41. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer testicular en población adulta	288
Tabla 42. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer de mama en población adulta	289
Tabla 43. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia efectividad de la PT en comparación con la RT basada en fotones para cáncer uterino en población adulta	290
Tabla 44. Estrategia de búsqueda en Ovid MEDLINE(R)	315
Tabla 45. Estrategia de búsqueda en Embase	315
Tabla 46. Estrategia de búsqueda en Cochrane	316
Tabla 47. Estrategia de búsqueda en Web of Science	316
Tabla 48. Estrategia de búsqueda en Ovid MEDLINE(R)	317
Tabla 49. Estrategia de búsqueda en Embase	318
Tabla 50. Estrategia de búsqueda en Cochrane database	319
Tabla 51. Estrategia de búsqueda en Web of Science	320
Tabla 52. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos	321
Tabla 53. Estrategia de búsqueda en INAHTA Database	321
Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínica	322
Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad	405
Tabla 56. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica	414
Tabla 57. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta	415
Tabla 58. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta	421
Tabla 59. Características de los estudios incluidos sobre gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta	425
Tabla 60. Características de los estudios incluidos sobre meduloblastoma en población adulta en población adulta	427
Tabla 61. Características de los estudios incluidos sobre neuroma acústico o Schwannoma vestibular población adulta	428

Tabla 62. Características de los estudios incluidos sobre metástasis leptomenígea en población adulta	429
Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta	430
Tabla 64. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cáncer esofágico en población adulta	437
Tabla 65. Características de los estudios incluidos sobre cáncer pancreático en población adulta	441
Tabla 66. Características de los estudios incluidos sobre hepatocarcinoma en población adulta	442
Tabla 67. Características de los estudios incluidos sobre cáncer anal en población adulta	444
Tabla 68. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de próstata	445
Tabla 69. Características de los estudios incluidos sobre cáncer testicular en población adulta	450
Tabla 70. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de mama en población adulta	451
Tabla 71. Características de los estudios incluidos sobre cáncer uterino en población adulta	453
Tabla 72. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica	455
Tabla 73. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta	456
Tabla 74. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta	460
Tabla 75. Valoración del riesgo de sesgo del ECA sobre gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta	462
Tabla 76. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta	463
Tabla 77. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre meduloblastoma en población adulta	465
Tabla 78. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre neuroma acústico o Schwannoma vestibular población adulta	466
Tabla 79. Valoración del riesgo de sesgo del ECA sobre metástasis leptomenígea en población adulta	467

Tabla 80. Valoración del riesgo de sesgo del ECA sobre cáncer de pulmón en población adulta	468
Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta	469
Tabla 82. Valoración del riesgo de sesgo del ECA sobre cáncer esofágico en población adulta	477
Tabla 83. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer esofágico en población adulta	478
Tabla 84. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre cáncer pancreático en población adulta	482
Tabla 85. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre hepatocarcinoma en población adulta	483
Tabla 86. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre cáncer anal en población adulta	487
Tabla 87. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño ECA sobre cáncer de próstata en población adulta	488
Tabla 88. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de próstata en población adulta	489
Tabla 89. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de mama en población adulta	493
Tabla 90. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer uterino en población adulta	495
Tabla 91. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica	496
Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta	497
Tabla 93. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta	506
Tabla 94. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta	511
Tabla 95. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en meduloblastoma en población adulta	515
Tabla 96. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en neuroma acústico o Schwannoma vestibular población adulta	516

Tabla 97. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en metástasis leptomenígea en población adulta	519
Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta	521
Tabla 99. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer esofágico en población adulta	530
Tabla 100. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer pancreático en población adulta	535
Tabla 101. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en hepatocarcinoma en población adulta	536
Tabla 102. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en cáncer anal en población adulta	539
Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en cáncer de próstata	541
Tabla 104. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en cáncer testicular en población adulta	551
Tabla 105. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de mama en población adulta	552
Tabla 106. Resultados de seguridad y eficacia efectividad clínicas en cáncer uterino en población adulta	555
Tabla 107. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta	557
Tabla 108. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta	563
Tabla 109. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de pulmón en población adulta	566
Tabla 110. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer pancreático en población adulta	568
Tabla 111. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en hepatocarcinoma en población adulta	569
Tabla 112. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de próstata en población adulta	570
Tabla 113. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de mama en población adulta	574
Tabla 114. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe	579

Abreviaturas y acrónimos

3D-CRT	Radioterapia conformada tridimensional
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i> (Comité Conjunto Americano del Cáncer)
AS	Análisis de sensibilidad
CCAA	Comunidades autónomas
CDSR	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CE	Coste-efectividad o coste-efectivo/a
DE	Desviación estándar
EA	Efectos adversos
ECA	Ensayos controlados aleatorizados
EE. UU.	Estados Unidos de América
ERTOC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FLC	Fichas de Lectura Crítica
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i> – Cociente de riesgo
IC	Intervalo de confianz
IMPT	<i>Intensity-modulated protontherapy</i> (PT de intensidad modulada)
IMRT	<i>Intensity-modulated radiotherapy</i> (RT de intensidad modulada)
ITT	<i>Intention to treat</i> – Intención de tratar
MA	Metaanálisis
MID	<i>Minimal important difference</i> – Diferencia mínima clínicamente importante
OC	<i>Observacional comparativo</i>
PCTN	Probabilidades de complicación en tejido normal
PT	Protonterapia
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
QT	Quimioterapia
RBE	Efectividad biológica relativa
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

RIC	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática / Revisiones sistemáticas
RT	Radioterapia
SBRT	<i>Stereotactic body radiation therapy</i> (RT estereotáctica corporal)
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SEOR	Sociedad Española de Oncología Radioterápica
SG	Supervivencia global
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud
TNM Staging System	Sistema de estadificación del cáncer (tumor, nodo, metástasis)
VMAT	Terapia de arco modulada volumétrica

Resumen

Introducción:

En España, el cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad, con los cánceres de colon y recto, mama, pulmón y próstata siendo los más comunes. El tratamiento del cáncer depende principalmente del tipo, localización y estadio del tumor, pero incluye en la mayoría de casos la radioterapia (RT), cirugía y/o quimioterapia. La RT tiene como objetivo destruir las células cancerosas con radiaciones ionizantes, principalmente fotones y electrones, preservando al máximo los tejidos sanos circundantes. En las últimas décadas, los tratamientos con RT se han optimizado gracias a avances en tecnologías de imagen y la utilización de hadrones (iones de carbono y protones), lo que ha mejorado el control tumoral y reducido la toxicidad asociada a los tratamientos. La protonterapia (PT), concretamente, utiliza radiación con protones para tratar los tumores, ofreciendo ventajas dosimétricas sobre la RT convencional con fotones. Los protones tienen el potencial de reducir el daño al tejido sano, siendo especialmente útiles en tumores pediátricos y tumores cercanos a órganos de riesgo. Actualmente hay dos centros privados de PT en España, y en el futuro próximo se planea la incorporación de once equipos más en centros públicos.

Objetivos:

Evaluar, mediante una revisión sistemática de la literatura, la evidencia científica disponible en relación con la seguridad, eficacia/efectividad clínicas y eficiencia de la PT (sola o combinada con otras formas de RT y/o terapias libres de radiación), en comparación con la RT basada en fotones, en el tratamiento del cáncer en población pediátrica y adulta. Se excluyen aquellas indicaciones en que el tratamiento con PT ya está aprobado en nuestro país (indicaciones contempladas en la Resolución de 30 de noviembre de 2020, de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia), así como las neoplasias de piel no melanoma.

Material y métodos:

Para la evaluación de la seguridad, eficacia/efectividad clínicas y eficiencia se realizó una revisión sistemática de estudios primarios de acuerdo a los estándares metodológicos de la Colaboración Cochrane. El reporte de

la revisión se llevó a cabo siguiendo los estándares PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) y se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de la certeza de la evidencia y presentación de resultados de los desenlaces primarios. Los criterios de inclusión, de acuerdo con la estructura PICO-DT (población, intervención, comparador, desenlace u outcome, diseño y tiempo) fueron: P) pacientes adultos o pediátricos con cualquier tipo de cáncer (la evaluación de la eficiencia se limitó a indicaciones para las cuales existieran estudios de seguridad y/o eficacia/efectividad); I) PT, bien sola o combinada con otras formas de RT basada en fotones y/o terapias libres de radiación, utilizada con cualquier finalidad (definitiva o curativa, adyuvante, de rescate, neoadyuvante o paliativa); C) RT basada en fotones (pudiendo combinarse con electrones), sola o combinada con otras terapias libres de radiación y utilizada con cualquier finalidad; O) para el dominio de seguridad, eventos adversos (EA) agudos y EA crónicos o tardíos, tanto graves como no graves, así como neoplasias secundarias a irradiación; para el dominio de eficacia/efectividad clínicas, diversas medidas de mortalidad y supervivencia, progresión de la enfermedad, calidad de vida, y satisfacción o aceptabilidad por parte del paciente; para el dominio de eficiencia, medidas de coste-efectividad, coste-utilidad y/o coste-beneficio; D) ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios observacionales comparativos, así como evaluaciones económicas completas para el dominio económico; T) estudios publicados a partir del año 2012. Los desenlaces que se consideraron como primarios y se utilizaron para la síntesis de la evidencia y la valoración del balance beneficio-riesgo fueron los EA graves, tanto agudos como crónicos o tardíos, la mortalidad, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP); el resto de desenlaces fueron considerados como secundarios.

La búsqueda bibliográfica fue ejecutada en enero de 2024 en las bases de datos Ovid MEDLINE, Embase, Cochrane y Web of Science, y además, para el dominio de eficiencia, en Epistemonikos e INAHTA Database. Se valoró el riesgo de sesgo de los ECA y estudios observacionales mediante los instrumentos de la Cochrane RoB 2.0 y ROBINS-I, respectivamente, y se valoró la calidad de las evaluaciones económicas mediante las Fichas de Lectura Crítica de Osteba.

Resultados:

Seguridad y eficacia/efectividad clínicas

Se cribaron un total de 6.958 referencias únicas a título y resumen y finalmente se incluyeron 77 estudios en el análisis. Un estudio correspondía a población pediátrica y 76 a población adulta. Por diseño, 5 referencias correspondían a ECA (0 en niños, 5 en adultos) y 72 a estudios observacionales comparativos (1 en niños, 71 en adultos). Se identificaron 16 indicaciones o tipos de tumor, los cuales se clasificaron en 6 categorías según localización anatómica o sistema corporal: cabeza y cuello (15 estudios), sistema nervioso central (8 estudios), tórax (15 estudios), sistema digestivo (17 estudios), sistema genitourinario (15 estudios), mama y sistema reproductor femenino (7 estudios).

La gran mayor parte de la evidencia analizada fue de certeza baja o muy baja según la clasificación GRADE (que clasifica la certeza de la evidencia en muy baja, baja, moderada y alta). La principal limitación transversal en la mayoría de las indicaciones evaluadas en este informe fue la falta de estudios con diseño aleatorizado y el alto riesgo de sesgo de los estudios evaluados, sobre todo en aquellos con diseño observacional comparativo. Uno de los sesgos a destacar es el sesgo de confusión: fuera de lo que es un ECA, los pacientes que reciben tratamiento con PT suelen ser particulares en el sentido de que han sido elegidos para ser tratados con dicha terapia. Dicha elección se basa sobre todo en la decisión del clínico (según las características de la enfermedad o disponibilidad de la tecnología) o en la decisión del mismo paciente. La decisión del paciente, a su vez, está ligada frecuentemente a aspectos de seguro médico y reembolso, sobre todo en contextos como el de EEUU, en que solo determinados pacientes tienen acceso a una tecnología de alto coste como es la PT. Se han identificado diversos estudios observacionales comparativos que aplican estrategias para mitigar el riesgo de sesgo, principalmente el análisis ajustado por factores de confusión, así como el emparejamiento entre grupos con técnicas como el pareamiento por puntaje de propensión. Sin embargo, puede no disponerse de todas las variables potencialmente confusoras a la hora de hacer el ajuste, así como puede no ser posible emparejar todos los pacientes de un grupo con los del otro grupo, por lo que estas técnicas difícilmente permiten igualar la certeza de la evidencia que aporta el estudio a la de un ECA. El riesgo de sesgo puede derivar en la sobreestimación de los beneficios y la infravaloración de la toxicidad de la PT.

Para poder recomendar o sugerir el uso de la PT frente a la RT con fotones, se debería poder asegurar que, como mínimo, la PT no disminuye la eficacia/efectividad clínica con respecto a SG y SLP, a la vez que mantiene o disminuye la aparición de EA graves tanto agudos como crónicos o tardíos. Esto debería poder afirmarse, por lo menos, con un nivel de certeza baja.

Este escenario no ocurre en ningún tipo de cáncer evaluado en el presente informe. Sí se identifica un escenario que se aproxima, aunque no cumple en su totalidad, la condición anterior. Se trata del escenario en que existen resultados de, como mínimo, un desenlace primario de seguridad y uno de eficacia/efectividad y donde los resultados apuntan hacia la posibilidad de utilizar la PT como estrategia equivalente o mejor que la RT de fotones, con certeza de la evidencia baja o superior en, como mínimo, un desenlace primario de seguridad y uno de eficacia/efectividad. Esto ocurre en 3 indicaciones:

1. **Metástasis leptomeníngea cerebral en población adulta:** existen iguales o mejores resultados de eventos adversos agudos graves, SG y SLP con PT que con RT de fotones con una certeza de la evidencia baja. Sin embargo, no se ha identificado evidencia publicada sobre EA crónicos graves.
2. **Cáncer de pulmón en población adulta:** existen iguales o mejores resultados de SG y de neumonitis por radiación grado 3 o superior (EA crónico grave) con PT que con RT de fotones, con una certeza de la evidencia moderada y baja, respectivamente. Sin embargo, la certeza de la evidencia sobre los EA agudos graves y la SLP es muy baja, y existe 1 estudio que señala una mayor frecuencia de dermatitis de radiación grado 3 (EA agudo) en PT.
3. **Cáncer anal en población adulta:** existen iguales o mejores resultados de EA agudos graves, EA crónicos graves y SLP con PT que con RT de fotones con una certeza de la evidencia baja. Sin embargo, no se ha identificado evidencia publicada sobre SG.

En otro escenario, existen resultados de, como mínimo, un desenlace primario de seguridad y uno de eficacia/efectividad, y los resultados también apuntan hacia la posibilidad de utilizar la PT como estrategia equivalente o mejor que la RT de fotones, pero la certeza de la evidencia alcanza a ser baja o superior únicamente en uno de los dominios (seguridad o eficacia/efectividad). Esto ocurre en 3 indicaciones:

1. **Gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta:** existen iguales o mejores resultados de SG y SLP con PT que con RT de fotones con una certeza de la evidencia baja. Además, existen iguales o mejores resultados con PT que con RT de fotones en cuanto a EA agudos y crónicos graves, pero la certeza de la evidencia es muy baja. Además, existe 1 estudio que señala una peor SG a 1 año en PT.
2. **Cáncer esofágico en población adulta:** existen iguales o mejores resultados de EA totales grado 3 o superior (relacionados con el

tratamiento) con PT que con RT de fotones con una certeza de la evidencia baja. Sin embargo, la certeza de la evidencia sobre EA crónicos graves, SG y SLP es muy baja.

3. **Cáncer de próstata en población adulta:** existen iguales o mejores resultados de varios EA agudos graves y EA crónicos graves con PT que con RT de fotones, con una certeza de la evidencia moderada y baja, respectivamente. Sin embargo, la certeza de la evidencia para SG es muy baja y no se ha identificado evidencia publicada sobre SLP.

Además, existe un cuarto escenario en que también existen resultados de, como mínimo, un desenlace primario de seguridad y uno de eficacia/efectividad y donde los resultados apuntan hacia la posibilidad de utilizar la PT como estrategia equivalente o mejor que la RT de fotones, pero la certeza de dicha evidencia es muy baja en todos los desenlaces primarios evaluados. Esta evidencia, por tanto, debe tomarse aun con más precaución, valorando en cada caso de dónde proviene y cuáles son las limitaciones de la misma. Este escenario ocurre en las 5 indicaciones siguientes:

1. **Cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta**
2. **Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta**
3. **Cáncer pancreático en población adulta**
4. **Hepatocarcinoma en población adulta**
5. **Cáncer de mama en población adulta**

Un último escenario, que aplica a las 5 indicaciones restantes evaluadas en el presente informe, ocurre cuando o bien no se identificaron desenlaces primarios (**cáncer testicular en población adulta**), o bien se disponía únicamente de desenlaces de seguridad (**neuroma acústico o schwannoma vestibular y cáncer uterino en población adulta**), o únicamente de eficacia/efectividad (**cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica y meduloblastoma en población adulta**), por lo que no es posible valorar el balance entre los beneficios y los riesgos de la PT en comparación con la RT de fotones.

Eficiencia:

Se cribaron un total de 1.361 referencias únicas a título y resumen. Finalmente se incluyeron 16 estudios en el análisis, todos en población adulta. Seis estudios correspondían al grupo de cabeza y cuello (cavidad oral y faríngeo, cavidad nasal y senos paranasales), 1 al grupo de tórax (pulmón),

2 al sistema digestivo (cáncer pancreático, hepatocarcinoma), 3 al sistema genitourinario (próstata), y 4 al grupo de mama y sistema reproductor femenino (mama). El coste-efectividad varió según el tipo de cáncer y en algunos casos también según las características de los pacientes dentro de un mismo tipo de cáncer. Los estudios en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer pancreático y hepatocarcinoma concluyen que la PT es coste-efectiva para dichas indicaciones, mientras que el estudio en pulmón concluye que no lo es. Los estudios en las demás indicaciones concluyen que el coste-efectividad depende de ciertas características del paciente; por ejemplo, los 4 estudios evaluados en cáncer de cavidad oral y faríngeo sugieren que la PT no es coste-efectiva para todos los pacientes pero que puede serlo para aquellos positivos para el marcador del virus del papiloma humano y más jóvenes. Por lo tanto, una estrategia orientada a seleccionar a los pacientes susceptibles de beneficiarse de la PT sería deseable. La evidencia sobre el CE de la PT debe considerarse con cautela; primero, porque se basa en datos de seguridad y eficacia/efectividad que pueden ser cuestionables con respecto a calidad, cantidad, y representatividad de las prácticas actuales; segundo, porque los resultados de los análisis de CE dependen en gran medida de las asunciones concretas realizadas en cada estudio; y por último, porque ninguno de los estudios proviene del contexto español, por lo que su aplicabilidad en nuestro entorno es limitada.

Conclusiones:

La revisión sistemática de la evidencia publicada entre 2012 y febrero de 2024 sobre la seguridad, eficacia y eficiencia de la PT frente a la RT con fotones muestra resultados variados según el tipo de cáncer. Para poder recomendar la PT, se debería asegurar que esta no disminuye la eficacia o efectividad clínicas y que mantiene o reduce la toxicidad grave. Sin embargo, esto no se cumple en ningún tipo de cáncer evaluado. Aun así, de acuerdo con los resultados del presente informe, hay indicaciones con evidencia suficiente para considerar la PT como una estrategia potencialmente mejor que o si no equivalente a la RT, como en metástasis leptomeníngea cerebral, cáncer de pulmón y cáncer anal en adultos. También se han identificado indicaciones con evidencia de certeza suficiente en al menos un desenlace primario, como es el caso de gliomas, glioblastomas y gliosarcomas, cáncer esofágico y cáncer de próstata en adultos. Además, se identificaron cinco indicaciones en adultos donde la evidencia sugiere que la PT podría ser equivalente o mejor que la RT, aunque con certeza muy baja; estas incluyen el cáncer de cavidad oral y faríngeo, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer pancreático, hepatocarcinoma y cáncer de mama. Por último, se encontraron indicaciones en los que no fue posible valorar el balance beneficio-riesgo de la PT frente a la RT de fotones. La evaluación de la eficiencia muestra que la

PT es coste-efectiva en ciertos casos, pero los resultados deben tomarse con cautela debido a la variabilidad en los estudios y su aplicabilidad limitada al contexto español.

Para generar nueva evidencia, se recomienda cubrir las lagunas identificadas y priorizar estudios de alta calidad. Finalmente, se considera de interés actualizar periódicamente este informe de evaluación, de cara a identificar y evaluar la nueva evidencia que se publique, la cual puede ayudar a cubrir las lagunas de evidencia identificadas en el presente informe. Se recomienda mantener un registro de los resultados clínicos de los pacientes tratados para poder generar esta evidencia a medio y largo plazo; para ello, es conveniente disponer de un registro nacional que permita protocolizar y estandarizar la recolección de las características y resultados de los tratamientos. Los resultados de la PT deberían compararse con las mejores prácticas actuales de RT con fotones.

English abstract

Introduction:

Cancer is one of the main causes of morbidity and mortality in Spain; the most common types of cancer are colon and rectum, breast, lung and prostate. Cancer treatment depends largely on the type, location and stage of the tumour, but in most cases includes radiotherapy (RT), surgery and/or chemotherapy. RT aims to destroy cancer cells with ionising radiation (photons and electrons, mainly) while sparing the surrounding healthy tissues as much as possible. In recent decades, RT treatments have been optimised by the advances in imaging technologies and the use of hadrons (carbon ions and protons), which have improved tumour control and reduced the toxicity associated with the treatments. Proton therapy (PT) uses proton radiation to treat tumours, offering dosimetric advantages over conventional photon RT. Protons have the potential to reduce the damage to healthy tissue, being especially useful in paediatric tumours and tumours close to organs at risk. There are currently two private PT centres in Spain, and there are plans to incorporate another eleven units in public centres in the near future.

Objectives:

To evaluate, using a systematic literature review, the scientific evidence available related to the safety, clinical efficacy/effectiveness, and efficiency of PT (alone or in combination with other forms of RT or non-radiation therapies), compared with photon RT to treat cancer in the paediatric and adult population. The indications for which PT treatment is already approved in Spain are excluded (i.e. indications reflected in the Resolution from the 30th of November 2020, of the Directorate General of the Common Portfolio of SNS and Pharmacy), as well as non-melanoma skin neoplasms.

Material and methods:

A systematic review of primary studies was conducted to assess the safety, clinical efficacy/effectiveness, and efficiency, following the methodological standards of the Cochrane Collaboration. The review was reported in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) guidelines, and the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology

was used for the assessment of the certainty of the evidence and presentation of the results of the primary outcomes. Inclusion criteria, according to the PICO-DT structure (Population, Indication, Comparator, Outcome, Design, and Time) were: P) adult or paediatric patients with any type of cancer (the assessment of efficiency was limited to indications for which safety and/or efficacy/effectiveness studies existed); I) PT, either alone or combined with other forms of photon RT and/or non-radiation therapies, and used for any purpose (definitive or curative, adjuvant, salvage, neoadjuvant or palliative); C) photon RT (could be combined with electrons), either alone or combined with other non-radiation therapies and used for any purpose; O) for the safety domain, acute adverse events (AEs) and chronic or late AEs, both severe and non-severe, as well as radiation-induced neoplasms. For the clinical efficacy/effectiveness domain, several measures of mortality and survival, disease progression, quality of life, and patient satisfaction or acceptability. For the efficiency domain, cost-effectiveness, cost-utility, and/or cost-benefit measures; D) randomised controlled trials (RCTs) and comparative observational studies, as well as full economic evaluations for the economic domain; T) research published from 2012 onwards. The outcomes considered as primary and used for evidence synthesis and benefit-risk balance assessment were severe AEs, both acute and chronic or late, mortality, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS). All other outcomes were considered as secondary.

The literature search was conducted in January 2024 in the Ovid MEDLINE, Embase, Cochrane and Web of Science databases and, for the efficiency domain, also in Epistemonikos and the INAHTA Database. The risk of bias of RCTs and observational studies was assessed using the Cochrane RoB 2.0 and ROBINS-I tools, respectively, and the quality of the economic evaluations was assessed using the Osteba Critical Appraisal Tool.

Results:

Safety and clinical efficacy/effectiveness:

A total of 6,958 unique references were initially screened by title and abstract, and 77 studies were ultimately included in the analysis. One study focused on the paediatric population, while 76 focused on the adult population. According to the design, five references were RCTs (none conducted in the paediatric population) and 72 were observational comparative studies (one in the paediatric population, 71 in the adult population). A total of 16 indications or tumour types were identified and classified into six categories according to anatomical location or body system. The categories were as follows: head and neck (15 studies), central nervous system (8 studies),

thorax (15 studies), digestive system (17 studies), genitourinary system (15 studies), breast and female reproductive system (7 studies).

Most of the evidence reviewed was of low or very low certainty according to the GRADE classification (which rates the certainty of evidence as very low, low, moderate and high). The main cross-sectional limitation for most of the indications reviewed in this report was the lack of randomised trials and the high risk of bias in the trials reviewed, especially those with a comparative observational design. It is important to note the presence of confounding bias across most of the studies: outside an RCT, patients receiving treatment with PT are particular in the sense that they have been especially selected. The decision to treat them with PT is typically made by the clinician (based on the disease characteristics or the availability of the technology) or by the patient themselves. The patient's decision is often influenced by insurance and reimbursement issues, especially in contexts such as the US, where only certain patients have access to high-cost technologies like PT. Several observational comparative studies employ strategies to mitigate the risk of bias. These include confounding-adjusted analysis and matching between groups using techniques such as propensity score matching. However, not all potentially confounding variables may be available for adjustment, and it may not be possible to match all patients in one group with those in the other group, so these techniques are unlikely to provide the same certainty of evidence as an RCT. The risk of bias may result in overestimation of the benefits and underestimation of the toxicity of PT.

To recommend or suggest the use of PT versus photon RT, it should at least be possible to ensure that PT does not result in a reduction in clinical efficacy/efficacy of OS and PFS, while it maintains or decreases the occurrence of severe AEs (acute, chronic or late). This should be stated with, at least, a low level of certainty. This scenario does not occur in any of the cancers assessed in this report. There is one scenario that comes close to, but does not fully meet, the above condition. It is the scenario where there are results for at least one primary safety outcome and one efficacy/effectiveness outcome, and where the results point to the possibility of using PT as an equivalent or superior strategy than photon RT, with low or higher certainty of evidence in at least one primary safety outcome and one efficacy/effectiveness outcome. This occurs in three indications:

1. **Brain leptomeningeal metastasis in the adult population:** The evidence suggests that there are equal or better outcomes of severe acute AE, OS and PFS with PT than with photon RT, although the certainty of the evidence is low. However, no published evidence on severe chronic AEs has been identified.

2. **Lung cancer in the adult population:** There are equivalent or better outcomes for OS and grade 3 or higher radiation pneumonitis (severe chronic AEs) with PT than with photon RT, with moderate and low certainty of evidence, respectively. However, the certainty of evidence on severe acute AEs and PFS is very low, and there is one study reporting a higher incidence of grade 3 radiation dermatitis (acute AE) in PT.
3. **Anal cancer in the adult population:** There are equal or better outcomes for severe acute AEs, severe chronic AEs and PFS with PT than with photon RT, with a low certainty of evidence. However, no published evidence on OS was identified.

In another scenario, there are results of at least one primary outcome of safety and one of efficacy/effectiveness. These results also suggest that PT may be an equivalent or better strategy than photon RT, but the certainty of the evidence is low or superior in only one of the domains (safety or efficacy/effectiveness). This occurs in three indications:

1. **Gliomas, glioblastomas and gliosarcomas in the adult population:** There are equal or better OS and PFS outcomes with PT than with photon RT with low certainty of evidence. In addition, there are equal or better outcomes with PT than with photon RT in severe acute and chronic AEs, but the certainty of evidence is very low. Moreover, there is one study reporting worse 1-year OS in PT.
2. **Oesophageal cancer in the adult population:** There are equal or better outcomes of grade 3 or higher overall AEs (treatment-related) with PT than with photon RT, with low certainty of evidence. However, the certainty of evidence on severe chronic AEs, OS and PFS is very low.
3. **Prostate cancer in the adult population:** There are equal or better results for a number of severe acute AEs and severe chronic AEs with PT than with photon RT, with moderate and low certainty of evidence, respectively. However, the certainty of evidence for OS is very low and no published evidence on PFS has been identified.

Furthermore, there is a fourth scenario where there are also results of at least one primary outcome of safety and one of efficacy/effectiveness. This scenario suggests that PT may be an equivalent or superior strategy to photon RT, however, the certainty of this evidence is very low for all primary outcomes evaluated. Therefore, this evidence should be treated with even

more caution, assessing in each case where it comes from and what its limitations are. This scenario occurs in the following five indications:

1. **Oral cavity and pharyngeal cancer in adult population.**
2. **Nasal cavity and paranasal sinus cancer in the adult population.**
3. **Pancreatic cancer in the adult population.**
4. **Hepatocarcinoma in the adult population.**
5. **Breast cancer in the adult population.**

A final scenario applies to the remaining five indications evaluated in this report. In these cases, either no primary outcomes were identified (**testicular cancer in the adult population**) or only safety outcomes (**acoustic neuroma or vestibular Schwannoma and uterine cancer**) or efficacy/effectiveness outcomes (**oral cavity and pharyngeal cancer in paediatric population and medulloblastoma in adult population**) were available. As a result, it is not possible to assess the benefit/risk balance of PT compared to photon RT.

Efficiency:

A total of 1,361 unique references were screened by title and abstract, and 16 studies were ultimately included in the analysis (all on the adult population). There were six studies of the head and neck group (oral and pharyngeal cavity, nasal cavity and paranasal sinuses), one of the thorax group (lung), two of the digestive system (pancreatic cancer, hepatocarcinoma), three of the genitourinary system (prostate) and four of the breast and female reproductive system group (breast). Cost-effectiveness varied by cancer type and, in some cases, also by patient characteristics within a cancer type. The studies in nasal cavity and sinus cancer, pancreatic cancer and hepatocarcinoma concluded that PT is cost-effective for these indications. Instead, the study in lung cancer concluded that it is not. The studies in the other indications concluded that cost-effectiveness depends on certain patient characteristics. For example, the four studies evaluated in oral cavity and pharyngeal cancer suggest that PT is not cost-effective for all patients but may be cost-effective for those who are HPV-positive and younger. It would therefore be beneficial to implement a strategy for selecting patients who are likely to benefit from PT. The evidence on the cost-effectiveness of PT should be viewed with caution. Firstly, because it is based on safety and efficacy/effectiveness data that may be questionable in terms of quality,

quantity, and representativeness of current practices; secondly, because the results of cost-effectiveness analyses depend largely on the specific assumptions made in each study; and finally because none of the studies come from the Spanish context, so their applicability to our setting is limited.

Conclusions:

The systematic review of evidence published between 2012 and February 2024 on the safety, efficacy and efficiency of PT versus photon RT shows mixed results depending on the type of cancer. To recommend PT, it is essential to ensure that it does not compromise clinical efficacy or effectiveness and that it maintains or reduces severe toxicity. However, this is not the case for any of the cancers under review. Still, according to the results of this report, there are indications with sufficient evidence to consider PT as a strategy potentially better or if not equivalent to RT, such as in leptomeningeal brain metastases, lung cancer and anal cancer in adults. There are also indications where PT is more effective than RT in at least one primary outcome, such as in gliomas, glioblastomas and gliosarcomas, oesophageal cancer and adult prostate cancer. In addition, five indications were identified in adults where evidence suggests that PT may be equivalent or better than RT, albeit with very low certainty. These include oral cavity and pharyngeal cancer, nasal cavity and sinus cancer, pancreatic cancer, hepatocarcinoma and breast cancer. Finally, there were instances where it was possible to assess the risk-benefit ratio of PT versus photon RT. The efficiency assessment indicates that PT is cost-effective in certain scenarios, but the findings should be treated with caution due to the variability of the studies and their limited applicability to the Spanish context.

To generate new evidence, it is recommended to fill the identified gaps and to prioritize high-quality studies. It is also recommended to update this assessment report periodically to identify and evaluate new evidence published which may help to fill the evidence gaps identified in this report. Finally, it is recommended to maintain a registry of the clinical outcomes of treated patients to generate this evidence in the medium and long term. To this end, it is advisable to have a national registry to protocolize and standardise the collection of treatment characteristics and outcomes. The results of the PT treatments should be compared with the current standard of care in photon RT.

Resum en català

Introducció:

A Espanya, el càncer és una de les principals causes de morbidimortalitat; el càncer de còlon i recte, mama, pulmó i pròstata són els més comuns. El tractament del càncer depèn principalment del tipus, la localització i l'estadi del tumor, però inclou en la majoria dels casos radioteràpia (RT), cirurgia o quimioteràpia. La RT té com a objectiu destruir les cèl·lules canceroses amb radiacions ionitzants, principalment fotons i electrons, preservant al màxim els teixits sans circumdants. En les últimes dècades, els tractaments amb RT s'han optimitzat gràcies als avenços en tecnologies d'imatge i la utilització d'hadrons (ions de carboni i protons), cosa que ha millorat el control tumoral i ha reduït la toxicitat associada als tractaments. La prototeràpia (PT), concretament, utilitza radiació amb protons per tractar els tumors i ofereix avantatges dosimètrics en comparació amb la RT convencional amb fotons. Els protons tenen el potencial de reduir els danys al teixit sa i són especialment útils en tumors pediàtrics i tumors situats a prop d'òrgans de risc. Actualment hi ha dos centres privats de PT a Espanya i, en un futur pròxim, es planteja la incorporació d'onze equips més en centres públics.

Objectius:

Avaluar, mitjançant una revisió sistemàtica de la literatura, l'evidència científica disponible quant a seguretat, eficàcia/efectivitat clíniques i eficiència de la PT (sola o combinada amb altres formes de RT o teràpies sense radiació) en comparació amb la RT basada en fotons, en el tractament del càncer en població pediàtrica i adulta. S'exclouen aquelles indicacions en què el tractament amb PT ja s'ha aprovat al nostre país (indicacions contemplades a la Resolució del 30 de novembre de 2020, de la Direcció General de Cartera Comuna de Serveis del SNS i Farmàcia) i les neoplàsies de pell no melanoma.

Material i mètodes:

Per a l'avaluació de la seguretat, eficàcia/efectivitat clíniques i eficiència es va dur a terme una revisió sistemàtica d'estudis primaris segons els estàndards metodològics de la Col·laboració Cochrane. El report/informe de la revisió es va dur a terme seguint els estàndards PRISMA (*Preferred*

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) i es va utilitzar la metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) per a l'avaluació de la certesa de l'evidència i presentació de resultats dels desenllaços primaris. Els criteris d'inclusió, d'acord amb l'estructura PICO-DT (població, intervenció, comparador, desenllaç o outcome, disseny i temps) van ser: P) pacients adults o pediàtrics amb qualsevol tipus de càncer (l'avaluació de l'eficiència es va limitar a les indicacions per les quals existissin estudis de seguretat o eficàcia/efectivitat); I) PT, sola o combinada amb altres formes de RT basada en fotons o teràpies sense radiació, utilitzada amb qualsevol finalitat (definitiva o curativa, adjuvant, de rescat, neoadjuvant o pal·liativa); C) RT basada en fotons (que es pot combinar amb electrons), sola o combinada amb altres teràpies sense radiació i usades amb qualsevol finalitat; O) per al domini de seguretat, esdeveniments adversos (EA) aguts i EA crònics o tardans, siguin greus o no, així com neoplàsies secundàries a la irradiació; per al domini d'eficàcia/efectivitat clíniques, diverses mesures de mortalitat i supervivència, progressió de la malaltia, qualitat de vida i satisfacció o acceptació per part del pacient; per al domini d'eficiència, mesures de cost-efectivitat, cost-utilitat o cost-benefici; D) assaigs controlats aleatoritzats (ACA) i estudis observacionals comparatius, així com avaluacions econòmiques completes per al domini econòmic; T) estudis publicats a partir de l'any 2012. Els desenllaços que es van considerar primaris i es van utilitzar per a la síntesi de l'evidència i la valoració del balanç benefici-risc van ser els EA greus, tant els aguts com els crònics o tardans, la mortalitat, la supervivència global (SG) i la supervivència lliure de progressió (SLP); la resta de desenllaços van ser considerats secundaris.

La cerca bibliogràfica es va fer el gener de 2024 a les bases de dades Ovid MEDLINE, Embase, Cochrane i Web of Science i, a més, per al domini d'eficiència, a Epistemonikos i INAHTA Database. Es va valorar el risc de biaix dels ACA i dels estudis observacionals mitjançant les eines de Cochrane RoB 2.0 i ROBINS-I, respectivament, i es va valorar la qualitat de les avaluacions econòmiques mitjançant les fitxes de Lectura Crítica d'Osteba.

Resultats:

Seguretat i eficàcia/efectivitat clíniques

Es van cribrar un total de 6958 referències úniques a títol i resum i, finalment, es van incloure 77 estudis en l'anàlisi. Un estudi corresponia a població pediàtrica i 76 a població adulta. Per disseny, 5 referències corresponien a ACA (0 en nens, 5 en adults) i 72 a estudis observacionals comparatius (1 en nens, 71 en adults). Es van identificar 16 indicacions o tipus de tumor, que

es van classificar en 6 categories segons la localització anatòmica o sistema corporal: cap i coll (15 estudis), sistema nerviós central (8 estudis), tòrax (15 estudis), sistema digestiu (17 estudis), sistema genitourinari (15 estudis), mama i sistema reproductor femení (7 estudis).

La major part de l'evidència analitzada va ser de certesa baixa o molt baixa segons la classificació GRADE (que classifica la certesa de l'evidència en molt baixa, baixa, moderada i alta). La principal limitació transversal en la majoria de les indicacions avaluades en aquest informe va ser la manca d'estudis amb disseny aleatoritzat i l'alt risc de biaix dels estudis avaluats, sobretot aquells amb disseny observacional comparatiu. Un dels biaixos que cal destacar és el (biaix) de confusió: fora d'un ACA, els pacients que reben tractament amb PT acostumen a ser particulars, en el sentit que han estat escollits per ser tractats amb aquesta teràpia. Aquesta elecció es basa, sobretot, en la decisió del o la professional clínic/a (segons les característiques de la malaltia o la disponibilitat de la tecnologia) o en la decisió del propi pacient; la decisió del pacient, al seu torn, acostuma a estar lligada a aspectes d'assegurança mèdica i reemborsament, sobretot en contextos com els EUA, on només determinats pacients tenen accés a una tecnologia d'alt cost com és la PT. S'han identificat diversos estudis observacionals comparatius que apliquen estratègies per tal de mitigar el risc de biaix, principalment l'anàlisi ajustada per factors de confusió i l'aparellament entre grups amb tècniques com l'aparellament per puntuació de propensió. Però pot ser que no es disposi de totes les variables potencialment confusores a l'hora de fer l'ajustament, així com pot no ser possible aparellar tots els pacients d'un grup amb els de l'altre grup i, per tant, aquestes tècniques difícilment permeten igualar la certesa de l'evidència que aporta l'estudi a la d'un ACA. El risc de biaix pot derivar en la sobreestimació dels beneficis i la infravaloració de la toxicitat de la PT.

Per a poder recomanar o suggerir l'ús de la PT enfront de la RT amb fotons, s'hauria de poder assegurar que, com a mínim, la PT no disminueix l'eficàcia/efectivitat clínica pel que fa a SG i SLP, alhora que manté o disminueix l'aparició d'EA greus, tant aguts com crònics o tardans. Això s'hauria de poder afirmar, almenys, amb un nivell de certesa baixa. Aquest escenari no es produeix en cap tipus de càncer avaluat en aquest informe. Sí que s'identifica una situació que s'aproxima, encara que no compleix íntegrament la condició anterior. Es tracta de la situació en què existeixen resultats de, com a mínim, un desenllaç primari de seguretat i un d'eficàcia/efectivitat i on els resultats apunten cap a la possibilitat d'utilitzar la PT com a estratègia equivalent o millor que la RT de fotons, amb certesa de l'evidència baixa o superior en, com a mínim, un desenllaç primari de seguretat i un d'eficàcia/efectivitat. Això es produeix en tres indicacions:

1. **Metàstasi leptomeníngia cerebral en població adulta:** existeixen resultats iguals o millors d'EA aguts greus, SG i SLP amb PT que

amb RT de fotons amb una certesa de l'evidència baixa. No obstant això, no s'ha identificat evidència publicada sobre EA crònics greus.

2. **Càncer de pulmó en població adulta:** existeixen resultats iguals o millors de SG i de pneumonitis per radiació de grau 3 o superior (EA crònic greu) amb PT que amb RT de fotons, amb una certesa de l'evidència moderada i baixa, respectivament. Malgrat això, la certesa de l'evidència sobre els EA aguts greus i la SLP és molt baixa i existeix un estudi que assenjala una major freqüència de dermatitis de radiació de grau 3 (EA agut) en PT.
3. **Càncer anal en població adulta:** existeixen resultats iguals o millors d'EA aguts greus, EA crònics greus i SLP amb PT que amb RT de fotons amb una certesa de l'evidència baixa. No s'ha identificat evidència publicada sobre SG.

En un altre escenari hi ha resultats de, com a mínim, un desenllaç primari de seguretat i un d'eficàcia/efectivitat i els resultats també apunten a la possibilitat d'utilitzar PT com una estratègia equivalent o millor que la RT de fotons, però la certesa de l'evidència arriba a ser baixa o superior únicament en un dels dominis (seguretat o eficàcia/efectivitat). Això passa en tres indicacions:

1. **Gliomes, glioblastomes i gliosarcomes en població adulta:** existeixen resultats iguals o millors de SG i SLP amb PT que amb RT de fotons amb una certesa de l'evidència baixa. A més, hi ha resultats iguals o millors amb PT que amb RT de fotons quant a EA aguts i crònics greus, però la certesa de l'evidència és molt baixa. A més, hi ha un estudi que mostra una pitjor SG a un any en PT.
2. **Càncer esofàgic en població adulta:** resultats iguals o millors d'EA totals grau 3 o superior (relacionats amb el tractament) amb PT que amb RT de fotons amb una certesa de l'evidència baixa. Malgrat això, la certesa de l'evidència sobre EA crònics greus, SG i SLP és molt baixa.
3. **Càncer de pròstata en població adulta:** resultats iguals o millors de diversos EA aguts greus i EA crònics greus amb PT que amb RT de fotons, amb una certesa de l'evidència moderada i baixa, respectivament. Malgrat això, la certesa de l'evidència per a SG és molt baixa i no s'ha identificat evidència publicada sobre SLP.

A més, es dona un quart escenari on també hi ha resultats de, com a mínim, un desenllaç primari de seguretat i un d'eficàcia/efectivitat i on els resultats apunten a la possibilitat d'utilitzar la PT com a estratègia equivalent o millor que la RT de fotons, però la certesa d'aquesta evidència és molt baixa en tots els desenllaços primaris avaluats. Aquesta evidència, per tant, s'ha de prendre amb encara més precaució i valorar, en cada cas, d'on prové i quines en són les limitacions. Aquest escenari es produeix en les cinc indicacions següents:

1. **Càncer de cavitat oral i faringi en població adulta**
2. **Càncer de cavitat nasal i sins paranasals en població adulta**
3. **Càncer pancreàtic en població adulta**
4. **Hepatocarcinoma en població adulta**
5. **Càncer de mama en població adulta**

Un últim escenari, que es dona en les cinc indicacions restants que s'han avaluat en aquest informe, es produeix quan, o bé no s'han identificat desenllaços primaris (**càncer testicular en població adulta**) o bé es disposava tan sols de desenllaços de seguretat (**neuroma acústic o Schwannoma vestibular i càncer uterí en població adulta**) o únicament d'eficàcia/efectivitat (**càncer de cavitat oral i faringi en població pediàtrica i medul·loblastoma en població adulta**), per la qual cosa no és possible valorar el balanç entre els beneficis i els riscos de la PT en comparació amb la RT de fotons.

Eficiència:

Es van cribrar un total de 1361 referències úniques per títol i resum i, finalment, es van incloure 16 estudis en l'anàlisi, tots en població adulta. Sis estudis corresponien al grup de cap i coll (cavitat oral i faringi, cavitat nasal i sins paranasals), un al grup de tòrax (pulmó), dos al sistema digestiu (càncer pancreàtic, hepatocarcinoma), tres al sistema genitourinari (pròstata) i quatre al grup de mama i sistema reproductor femení (mama). El cost-efectivitat va variar segons el tipus de càncer i, en alguns casos, també segons les característiques dels pacients dins d'un mateix tipus de càncer. Els estudis en càncer de cavitat nasal i sins paranasals, càncer pancreàtic i hepatocarcinoma conclouen que la PT és cost-efectiva per aquelles indicacions, mentre que l'estudi en pulmó conclou que no ho és. Els estudis en les altres indicacions conclouen que el cost-efectivitat depèn de certes

característiques del pacient; per exemple, els quatre estudis avaluats de càncer de cavitat oral i faringi suggereixen que la PT no és cost-efectiva per a tots els pacients, però que ho pot ser en aquells que donen positiu en el marcador del virus del papil·loma humà i més joves. Per tant, seria desitjable una estratègia orientada a seleccionar els pacients susceptibles de beneficiar-se de la PT. L'evidència sobre el cost-efectivitat de la PT s'ha de prendre amb prudència; primer perquè es basa en dades de seguretat i eficàcia/efectivitat que poden ser qüestionables quant a qualitat, quantitat i representativitat de les pràctiques actuals; segon, perquè els resultats de les anàlisis de cost-efectivitat depenen, sobretot, de les assumpcions concretes de cada estudi; i, finalment, perquè cap dels estudis prové d'un context espanyol i, per tant, l'aplicació al nostre entorn és limitada.

Conclusions:

La revisió sistemàtica de l'evidència publicada entre 2012 i febrer de 2024 sobre la seguretat, eficàcia i eficiència de la PT en comparació amb la RT amb fotons mostra resultats variats en funció del tipus de càncer. Per tal de poder recomanar la PT s'ha d'assegurar que aquesta no disminueix l'eficàcia o efectivitat clíniques i que manté o redueix la toxicitat greu. Però això no es compleix en cap dels càncers avaluats. Així i tot, d'acord amb els resultats d'aquest informe, hi ha indicacions amb prou evidència per considerar la PT com una estratègia potencialment millor que o si més no equivalent a la RT, com és el cas de la metàstasi leptomeníngia cerebral, el càncer de pulmó i el càncer anal en adults. També s'han identificat indicacions amb evidència de certesa suficient en, com a mínim, un desenllaç primari, com és el cas de gliomes, glioblastomes i gliosarcomes, càncer esofàgic i càncer de pròstata en adults. A més, es van identificar cinc indicacions en adults on l'evidència suggereix que la PT podria ser equivalent o millor que la RT, tot i que amb una certesa molt baixa; aquestes inclouen el càncer de cavitat oral i faringi, càncer de cavitat nasal i sins paranasals, càncer pancreàtic, hepatocarcinoma i càncer de mama. Per acabar, es van trobar indicacions on no va ser possible valorar el balanç benefici-risc de la PT en comparació amb la RT de fotons. L'avaluació de l'eficiència mostra que la PT és cost-efectiva en alguns casos, però els resultats s'han de prendre amb prudència donada la variabilitat dels estudis i la limitada aplicació al context espanyol.

Per tal de generar nova evidència, es recomana cobrir les llacunes identificades i prioritzar estudis d'alta qualitat. Finalment, es considera d'interès actualitzar periòdicament aquest informe d'avaluació, per tal d'identificar i avaluar la nova evidència que es publiqui, que pot ajudar a cobrir les llacunes d'evidència identificades en aquest informe. Es recomana mantenir un registre dels resultats clínics dels pacients tractats per tal de generar aquesta evidència a mitjà i llarg termini; per a fer-ho, és convenient

disposar d'un registre nacional que permeti protocol·litzar i estandarditzar la recoll·lecció de les característiques i resultats dels tractaments. Els resultats de la PT s'haurien de comparar amb les millors pràctiques actuals de RT amb fotons.

I. Antecedentes y justificación

En el año 2009, en el marco del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS), se publicó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) elaborado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)¹ con el objetivo de revisar documentos de revisión de la literatura científica sobre las indicaciones y la eficacia de la hadronterapia², para servir como instrumento de planificación de uno o varios centros de hadronterapia en España (1). El informe concluyó que la evidencia disponible sobre los beneficios del tratamiento con hadrones presentaba lagunas metodológicas que dificultaban establecer conclusiones sólidas; sin embargo, a la espera de la realización de estudios clínicos adecuados, los datos disponibles permitieron constatar algunos beneficios en ciertos tipos de tumores de baja frecuencia (melanoma de úvea, cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo).

Para seguir la aparición de nuevos resultados en este ámbito a lo largo del tiempo, y ya en el marco del Plan de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), en el año 2014 AQuAS elaboró una actualización del informe del año 2009, en la que se realizó una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica publicada entre enero de 2008 y diciembre de 2012 (2). A partir de 15 RS seleccionadas, se identificaron 73 estudios primarios que utilizaban la hadronterapia, principalmente radiación de protones o protonterapia (PT), sola o combinada con radioterapia (RT) basada en fotones u otro tipo de intervenciones. Según los autores del informe, los estudios fueron considerados de calidad baja y mayoritariamente provenientes de series de casos retrospectivas. El informe concluía que la baja calidad de los estudios no permitía establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad clínica de este tratamiento, aunque se observaron una vez más posibles beneficios clínicos en cierto tipo de tumores, como el melanoma de úvea, cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo, o tumores de pulmón de células no pequeñas con estadios tempranos. En cuanto a los tumores pediátricos, faltaban estudios con seguimientos suficientemente largos, por lo que no fue posible evaluar la toxicidad de la PT a largo plazo en esta población. Para otros tipos de tumores (p. ej. carcinomas hepatocelulares, tumores de cabeza y cuello, tumores de próstata), la calidad de los estudios no era suficientemente alta como para poder establecer el rol terapéutico de la PT.

¹ Anteriormente llamada Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya

² El término «hadrón» se utiliza en radioterapia para denominar las partículas nucleares, como los protones y los neutrones, pero también para núcleos atómicos ligeros, como los átomos de helio, oxígeno, carbono y neón conocidos asimismo como iones ligeros (número atómico $Z \leq 10$) o iones pesados, como el silicio y el argón

En el año 2018 se publicó un tercer informe de ETS (3) elaborado también por AQuAS. Este informe evaluó no tan solo la seguridad, eficacia y efectividad clínicas, sino también la relación coste-efectividad de la hadronterapia (principalmente PT) en el tratamiento del cáncer en diversas localizaciones. Se seleccionaron 19 RS y documentos de síntesis de evidencia publicadas sobre el tema desde enero 2012 hasta diciembre 2016. Según los autores del informe, se hallaron resultados desiguales según el tipo tumoral y el criterio de evaluación utilizado. Únicamente en el tratamiento del meduloblastoma, en cualquier rango de edad, se halló un beneficio global de la PT frente a otros tipos de RT. Aun así, la PT también mostró beneficios en algunos de los aspectos analizados en otros tumores pediátricos del sistema nervioso central (SNC) (eficacia, efectividad y seguridad), los tumores de la base del cráneo (eficacia y efectividad) y el melanoma uveal (eficacia, efectividad y seguridad). El informe concluyó que sería razonable optar por utilizar la PT en los casos en que la evidencia es suficiente (tumores infantiles especialmente) y complementarla con el registro de resultados clínicos que permitan completar la evidencia, así como llevar a cabo ensayos controlados aleatorizados (ECA).

Con el apoyo de estos informes de ETS, la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) acordó la elaboración de un documento consensuado sobre la PT en el SNS. Este documento posteriormente derivó en la Resolución de 30 de noviembre de 2020 de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, la cual establece las indicaciones terapéuticas sobre la PT en el SNS (4).

En este contexto, AQuAS ha recibido el encargo del Ministerio de Sanidad, a través de la RedETS y dentro del Plan de Trabajo 2022, de revisar la nueva evidencia publicada sobre la seguridad, eficacia y efectividad clínicas y eficiencia de la PT (sola o combinada con otras formas de RT y/o terapias libres de radiación), en comparación con la RT basada en fotones, en el tratamiento del cáncer en población adulta y pediátrica.

II. Introducción

II.1 Descripción del problema de salud

II.1.1. Problema de salud diana

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo (5). El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo (6). El Observatorio Global del Cáncer describe que en el año 2022 hubo alrededor de 20 millones de casos nuevos de cáncer (18,8 excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y casi 9,8 millones de muertes por cáncer (9,7 millones excluyendo el de piel no melanoma) (7). Se estima que, en el 2045, la carga de la enfermedad será de 32,7 millones de casos, lo que supone un aumento del 63,4 % con respecto al 2022 (8).

El informe “Las cifras del cáncer en España” del año 2023 (6), editado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y basado en datos del *Global Cancer Observatory (GCO)*, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), el Instituto Nacional de Estadística (INE), y bibliografía científica relevante, reporta que el cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad también en España. Las estimaciones de incidencia de cáncer a nivel español para el año 2023, realizadas por la REDECAN a partir de los datos de incidencia de las provincias con registros de cáncer de población y los datos de mortalidad de todas las provincias, contemplan 279.260 casos nuevos para todos los cánceres en hombres y mujeres exceptuando el de piel no melanoma (IC 95 % 270.423 – 288.860), lo que se corresponde con una tasa bruta y con una tasa ajustada a la nueva población estándar europea de 585,5 (IC 95 % 567 - 605,6) y 394,7 (IC 95 % 381,6 - 408,9), respectivamente, por cada 100.000 habitantes (9).

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2020 fueron los de mama (en primera posición), pulmón, colon y recto, próstata y estómago, todos ellos con más de un millón de casos (6). También en España, el informe de la SEOM de 2023 estimaba que los cánceres más frecuentemente diagnosticados en el país en 2023 serían los de colon y recto (42.721 nuevos casos), mama (35.001), pulmón (31.282) y próstata (29.002), seguidos por el cáncer de vejiga urinaria (21.694), y a mucha distancia por los linfomas no hodgkinianos (9.943), cáncer de páncreas (9.280), riñón (8.626), melanoma de piel (8.049), cavidad oral y faringe (7.882), cuerpo uterino (7.171), estómago (6.932), hígado (6.695), leucemias (6.411) y

tiroides (6.084). Con respecto a la prevalencia total para el 2020 en España, los cánceres de próstata, vejiga urinaria y colon serían los más prevalentes en hombres, y los de mama, colon y cuerpo uterino, en mujeres (6).

II.1.2. Manejo actual del problema de salud

El diagnóstico y posterior manejo del cáncer depende principalmente del tipo, localización y estadio del tumor. En términos generales, la radioterapia (RT) basada en fotones, junto a la cirugía y la quimioterapia (QT), tienen un papel preponderante en el tratamiento de la gran mayoría de cánceres. La RT, concretamente, tiene como objetivo destruir las células cancerosas con radiaciones ionizantes, principalmente fotones y electrones, preservando al máximo los tejidos sanos circundantes. Una publicación del año 2014 estimaba que más del 40 % de los cánceres se cura gracias a la RT, sola o asociada a otros tratamientos, y permite la preservación del órgano afectado evitando tratamientos mutilantes (10). El tratamiento radioterápico con intención radical (curativa o definitiva) puede plantearse solo, previo a la cirugía, con una intención citorreductora que ayude a mejorar la resección quirúrgica (finalidad neoadyuvante) o con la intención de disminuir el riesgo de recaída local tras la cirugía (finalidad adyuvante). Otro escenario se plantea en las enfermedades con necesidad de preservación de órgano, en cuyo caso se administraría el tratamiento radioterápico sin necesidad de cirugía, o tras una cirugía con persistencia de enfermedad residual macroscópica. En todos los casos, es factible combinar la RT con tratamiento sistémico (hormonoterapia, inmunoterapia, QT), administrándola de manera concurrente o secuencial. La RT en ocasiones también se utiliza como tratamiento en caso de recaída (de rescate). En situaciones de enfermedad metastásica, la RT ha demostrado un papel esencial como tratamiento paliativo con un efecto analgésico, descompresivo y hemostático que mejoran la calidad de vida (10).

Los efectos adversos (EA) de la RT están vinculados a la irradiación de tejidos sanos que son atravesados por los haces de radiación. La intensidad de los EA dependerá del volumen de tejido sano irradiado, de la dosis total administrada, del fraccionamiento de la dosis, de la asociación con la QT y/o inmunoterapia y, por último, de otras enfermedades del paciente (p. ej. enfermedades del tejido conectivo como lupus, artritis reumatoide, o diabetes, enfermedad de Chron, colitis ulcerosa) o hábitos del mismo (p. ej. consumo de tabaco o alcohol). Se distinguen las reacciones adversas precoces o agudas, que aparecen durante el tratamiento o inmediatamente después, y las reacciones tardías o crónicas, que aparecen más allá de los 3 meses postirradiación. Mientras que las primeras se deben a la lesión de los tejidos de renovación rápida y son reversibles, con regresión en aproximadamente los 3 meses posteriores a la irradiación, las segundas se deben a la lesión de los tejidos de renovación lenta y son poco reversibles (10). Cabe mencionar

que la clasificación por momento de aparición de la reacción adversa no es categórica, en el sentido de que algunas organizaciones pueden considerar las reacciones aparecidas hasta aproximadamente los 6 meses posteriores al tratamiento como precoces o agudas en lugar de como tardías o crónicas.

En las últimas décadas, los tratamientos con RT se han optimizado gracias a cuatro ejes principales: primero, la utilización de tecnologías de fusión de imágenes (CT/RM/CT-PET, ecografía y arteriografía) que permiten una mejor definición del volumen tumoral; después, la utilización de RT guiada por imagen y sincronización respiratoria; en tercer lugar, la posibilidad de modular la fluencia de dosis (IMRT), y, en cuarto lugar, la utilización de hadrones (iones de carbono y protones). En tumores localizados del sistema nervioso central (SNC), además, se ha conseguido un mejor control tumoral y de toxicidad asociada al tratamiento gracias a la utilización de haces de irradiación no coplanares, isocéntricos o no, con aceleradores lineales convencionales u otros equipos especialmente diseñados para radiocirugía, dado que posibilitan la escalada de dosis y un gran gradiente de dosis.

II.1.3. Población diana

El Libro Blanco de la PT (11), documento publicado en 2021 por la Sociedad Andaluza de Radiofísica Hospitalaria (SARH), contempla, según datos del 2014, que un total de 144.770 pacientes (aproximadamente el 60 % de los pacientes diagnosticados de cáncer) precisarán RT en España. Considerando que las indicaciones de tratamientos con protones suponen, según datos de 2014, entre un 5 y un 10 % del total de pacientes oncológicos, se estima que entre 7.238 y 14.477 pacientes se pueden beneficiar de la PT en España. A estos cálculos debería sumarse el incremento en las cifras totales de cáncer, que pueden aumentar hasta un 63 % en 2040 (11), y las nuevas indicaciones susceptibles de ser tratadas con PT. Sin embargo, a día de hoy solo una minoría de los pacientes que podrían beneficiarse de la PT están recibiendo dicha terapia (11). La Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), en su documento de 2019 (12) establece que el tratamiento con PT en España debería aplicarse a 725 pacientes a corto plazo, y a 17.671 a medio plazo. Además, como la PT puede emplearse como tratamiento complementario a la RT con fotones, suministrando un *boost* o sobreimpresión, es previsible que esto conlleve un aumento en la demanda de la PT en los próximos años (11).

II.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

II.2.1. Características de la tecnología

Como se mencionaba en la sección anterior, las partículas que más se emplean en RT son fotones (rayos X y gamma) y electrones. Con menor frecuencia, también se emplean protones e iones de carbono. La RT que utiliza principalmente protones e iones de carbono recibe el nombre de hadronterapia³, y la que utiliza únicamente protones se conoce como PT. Esta última es la tecnología objeto de evaluación en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) a elaborar.

El tratamiento con protones se propuso en el año 1946 y se inició en 1958 en el *Lawrence Berkeley National Laboratory de California* (13, 14). Las propiedades físicas y biológicas de los protones pueden ofrecer ventajas dosimétricas en comparación con la irradiación con fotones o electrones de los aceleradores lineales convencionales. En la RT convencional con haces de fotones de megavoltaje (MV), la deposición energética presenta un máximo a una profundidad relativamente pequeña, y a continuación disminuye paulatinamente. En cambio, los haces de protones ceden la mayor parte de su energía al final de su recorrido (pico de Bragg), el cual se puede hacer coincidir con el punto deseado del tumor a tratar. De esta manera, se puede reducir el daño al tejido sano y disminuir considerablemente la toxicidad y los efectos secundarios, incluida la inducción de tumores secundarios radio-inducidos, lo que hace de la PT una técnica especialmente interesante en el tratamiento de tumores pediátricos o de aquellos que se encuentran próximos a órganos de riesgo. Además, y en consonancia con lo anterior, cuando la RT basada en fotones no permite depositar la dosis necesaria para alcanzar el control de la enfermedad, debido a una toxicidad previsible inaceptable, la PT puede permitir escalar la dosis en tratamientos potencialmente más efectivos, pero sin incrementar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes (11).

II.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones

Los equipos de PT se consideran dispositivos médicos de clase IIb y, como tales, requieren de certificación CE para su comercialización en la Unión Europea (UE), la cual certifica que el dispositivo cumple con el vigente Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios (MDR) (15). El MDR ha sustituido a la Directiva sobre productos sanitarios (93/42/CEE) y a la

³. El término «hadrón» se utiliza en radioterapia para denominar las partículas nucleares, como los protones y los neutrones, pero también para núcleos atómicos ligeros, como los átomos de helio, oxígeno, carbono y neón conocidos asimismo como iones ligeros (número atómico $[Z] \leq 10$) o iones pesados, como el silicio y el argón

Directiva sobre productos sanitarios implantables activos (90/385/CEE); entró en vigor el 5 de abril de 2017 y tuvo efecto a partir del 26 de mayo de 2021, tras un periodo de transición de aproximadamente cuatro años.

II.2.3. Utilización

Difusión de la PT

Según datos de la organización sin ánimo de lucro Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), en febrero de 2024 existen 133 centros de terapia con partículas operativos, de los cuales 119 son centros de PT; 35 ubicados en el continente europeo (incluyendo Rusia), 48 en Norteamérica y 36 en Asia (16). Se estima que a finales de 2021 alrededor de 300.000 pacientes a nivel mundial fueron tratados con PT (17). Estas cifras representan un incremento en comparación con los 26 centros de PT operativos que existían a finales de 2012 y los 96.000 pacientes tratados hasta esa fecha (2). Además, hay 28 centros de PT en fase de proyecto, los cuales podrían empezar a proporcionar tratamientos entre el 2023 y el 2026 (6 nuevos centros en el continente europeo, 4 en Norteamérica y 13 en Asia, así como 3 en el Oriente Medio, 1 en América Latina y 1 en Australia) (18). A pesar de que el número de pacientes tratados se incrementa anualmente de manera constante, asociado directamente al número de instalaciones existentes en el mundo, estos pacientes representan únicamente una pequeña fracción del total de los tratados con RT. La principal razón hasta ahora ha sido el elevado coste de las instalaciones y equipos para llevar a cabo la PT (3).

La PT en España

En marzo de 2023, España cuenta con 2 centros privados de PT (cada uno con un equipo de PT). Estos pertenecen al Grupo Quirónsalud (19) y a la Clínica Universidad de Navarra (20) y están localizados en las respectivas sedes de Madrid. Los equipos en estos dos centros son, respectivamente, el Proteus® ONE de la empresa IBA (Bélgica), y el Probeat de la empresa Hitachi (Japón). A día de hoy, la relativa escasez de centros de PT obliga a establecer unos criterios claros en la selección de los pacientes subsidiarios de recibir este tipo de tratamientos, de manera que se pueda optimizar su uso racional (11). En 2019, la SEOR revisó las indicaciones de la PT (12) siguiendo las recomendaciones de la *American Society for Therapeutic Radiation Oncology* (ASTRO) de 2017, con adaptaciones concretas al sistema sanitario español en aspectos que pudieran entrar en conflicto con el sistema americano. Según el documento de la SEOR, se justifica el uso de PT en: 1) tumores oculares, incluyendo melanomas oculares; 2) tumores próximos o en la base del cráneo, incluyendo cordomas y condrosarcomas; 3) tumores primarios o metastásicos en la médula espinal/columna vertebral donde la tolerancia del cordón medular puede ser sobrepasada con el tratamiento convencional; 4)

tumores en población pediátrica, fundamentalmente los localizados en SNC y/o próximos a órganos de riesgo (médula, corazón, pulmones); 5) pacientes con síndromes genéticos con riesgo elevado de toxicidad, y 6) reirradiación en casos seleccionados (12).

En la Resolución de 26 de octubre de 2021, de la Secretaría de Estado de Sanidad, se publicó el Convenio entre, por una parte, el Ministerio de Sanidad y las Consejerías competentes en materia de salud de las Comunidades Autónomas (CCAA) del País Vasco, Cataluña, Galicia, Andalucía, Valencia, Canarias y Madrid y, por otra parte, la Fundación Amancio Ortega Gaona, para la colaboración en la implantación de la PT en el SNS (21). El Convenio pretende dar respuesta a la necesidad de equipos de PT en la sanidad pública, para ampliar esta modalidad de tratamiento a un mayor número de pacientes que se podrían beneficiar de ella y disminuir la derivación de pacientes a centros privados de España e incluso del extranjero (21). Con esta colaboración, el Ministerio de Sanidad ha previsto la incorporación, en los próximos años, de diez equipos de PT ubicados estratégicamente en centros públicos de todo el territorio nacional: 1 en País Vasco (Donostia-San Sebastián, inicialmente Vizcaya), 2 en Cataluña (Barcelona), 1 en Galicia (La Coruña), 2 en Andalucía (Sevilla y Málaga), 1 en Comunidad Valenciana (Valencia), 1 en Canarias (Gran Canaria) y 2 en la Comunidad de Madrid (Madrid) (21). Además, se contempla la incorporación de un undécimo equipo en Cantabria, fuera de la inversión de la Fundación Amancio Ortega.

II.2.4. Requerimientos de la técnica

En base al diseño inicial de una instalación de PT modelo propuesta en el Libro Blanco de la PT, la aplicación de esta técnica requiere de un acelerador como fuente de un haz de protones, salas de tratamiento equipadas con un cabezal rotatorio (gantry) y un sistema de verificación de posicionamiento. En paralelo, se debe tener en cuenta el espacio físico necesario para albergar la instalación, los requisitos de protección radiológica de la misma, las instalaciones y equipamientos clínicos, y la plantilla y plan de formación (11). Seguidamente se presenta mayor detalle sobre dichos requerimientos, tal y como se presentan en el Libro Blanco de la PT (11).

Características técnicas del acelerador

Una instalación para PT requiere un acelerador de protones, que alcance una energía de unos 250 MeV, así como un sistema de focalización y redireccionamiento del haz que permita dirigirlo a la sala de tratamiento y adecuarlo para la práctica clínica. Hoy día, existen diversos proveedores comerciales (Varian, Hitachi, Mevion, IBA) que proporcionan este equipamiento, con aceleradores muy optimizados (ciclotrón, sincrotrón o sincrociclotrón) y distintas configuraciones del equipo y formas de

transporte del haz hasta las salas de tratamiento y de investigación. Esto es de importancia con relación con la protección radiológica que será requerida (11).

Edificio y obra civil

Los aceleradores más compactos pueden instalarse en un espacio de unos 100-250 m², y por tanto podrían ocupar parte de un hospital ya existente o bien instalarse en un edificio propio construido específicamente para albergar el acelerador y los demás espacios complementarios que pueden requerirse (11). Además, el gantry necesita también de una superficie muy extensa y gran volumen. El sistema (acelerador + gantry) más compacto del mercado (Mevion) requiere 200 m² y tres pisos de altura. El IBA ProteusONE (uno de los dos equipos disponibles en España en estos momentos), 360 m².

Requisitos de protección radiológica de la instalación

Aparte de constituir una fuente intensa de protones, los aceleradores también producen radiación secundaria constituida por fotones y neutrones y activación de componentes y del aire. Por tanto, deberá hacerse un estudio de seguridad que tenga en cuenta, entre otros, las necesidades de blindajes, circulación del aire, y tratamiento de residuos (11).

Instalaciones y equipamientos clínicos

Será contempla un flujo de trabajo consistente en: recepción de pacientes, estudio de la extensión tumoral (si se precisa), proceso de inmovilización, prescripción del tratamiento de PT, estudios de imagen y simulación, planificación dosimétrica y verificación, tratamiento propiamente dicho, evolución durante el tratamiento, valoración postratamiento y seguimiento posterior. Se debe tener en cuenta que el tratamiento va normalmente ligado a una estructura hospitalaria donde se realizan algunos de los procedimientos necesarios. Cada uno de estos procesos requiere de determinadas dependencias (área de tratamiento, de simulación, de física médica, administrativa, docente, de apoyo, así como despachos y consultas), y elementos específicos (p. ej. sistema de planificación de tratamientos, red de registro y verificación, equipamiento de dosimetría y escáner para dosimetría de partículas). En el Libro Blanco de la PT se describen tales dependencias y elementos en mayor detalle (11).

Plantilla y plan de formación

En el centro/unidad de PT se deberá contar con especialistas de oncología radioterápica, radiofísica hospitalaria, anestesia (con experiencia en pediatría) y, puntualmente, neuroradiología. Además, se requiere de técnicos en RT, dosimetristas, personal de enfermería y auxiliares de enfermería. Por

último, en caso de que la simulación TC/RM se realice en el propio centro, se necesitará personal adicional como técnicos de imagen y puntualmente radiólogos. Por otra parte, se requieren profesionales de los hospitales que colaboran en la atención hospitalaria del paciente del centro de PT y en los tratamientos combinados con otros tipos de radiación o con QT; estos serían sobre todo profesionales de los servicios de oncología radioterápica, oncología pediátrica y oncología médica, además de todos aquellos especialistas que deban consultarse en el abordaje terapéutico de cada paciente particular. Para todos estos profesionales debería garantizarse un plan de formación adecuado a sus necesidades (11). Como profesionales no sanitarios, se identifican el personal administrativo, celadores, ingenieros y, de forma más general, personal de limpieza, mantenimiento, vigilancia, etc. (11).

II.2.5. Financiación de la tecnología

La PT es una técnica de RT. El Real Decreto 1030/2006 de 15 de septiembre contempla la RT, de manera genérica, en su anexo III de cartera de servicios comunes de atención especializada, apartado 5.2.11.

Con el fin de recoger aquellos criterios e indicaciones sobre los que se disponía de mayor evidencia, en el año 2019 se creó un grupo de expertos del Ministerio de Sanidad, CCAA, Sociedades científicas implicadas y la Agencia de ETS autora de los informes previos (AQuAS). Este grupo elaboró y acordó, con el apoyo de los diversos informes de ETS publicados (1-3) (comentados en la sección 1 del presente informe), una propuesta de acuerdo sobre la PT en el SNS que se elevó posteriormente a la CPAF. Los acuerdos de la CPAF de 14 de julio de 2020 en relación con la técnica de PT en la Cartera Común de Servicios del SNS se hicieron públicos en la Resolución de 30 de noviembre de 2020 de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (4).

En dicha Resolución se recomienda el establecimiento de una Comisión interdisciplinar en cada CCAA integrada por especialistas en oncología radioterápica, oncología médica, pediatría, radiofísica, y profesionales implicados en la atención de estos pacientes, para valorar las solicitudes de PT y, cuando la consideren indicada, remitir a la Comisión Interdisciplinar u organismo que determine la CCAA, la solicitud de tratamiento. El tratamiento debe ajustarse a las indicaciones terapéuticas listadas en la Resolución (Tabla 1). Conviene añadir que, para considerar un tratamiento con PT, se deben cumplir una serie de pautas o criterios generales:

- El tratamiento debe tener intención curativa
- El paciente debe tener un buen estado general (ECOG 0-1)

- La expectativa de vida debe ser de al menos 5 años, sin comorbilidades que la limiten
- No debe haber evidencia de metástasis
- Tras valoración individual, debe haber una ventaja dosimétrica de la PT con impacto clínico respecto a otras técnicas de RT
- Se valorarán especialmente los tumores en niños menores de 3 años y los síndromes genéticos con riesgo elevado de toxicidad.
- En caso de reirradiaciones, deben tener intención radical y, tras valoración individual, la comparación dosimétrica debe ser favorable respecto a otras opciones, con beneficio clínico real.

Tabla 1. Indicaciones terapéuticas aprobadas e indicaciones no recomendadas según la Resolución de 30 de noviembre de 2020 de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Indicaciones aprobadas		Indicaciones no recomendadas
Adultos		
Melanoma intraocular/uveal	Cuando no esté indicada la braquiterapia	
Cordoma y condrosarcoma		
Sarcomas primarios paraespinales	Cuando la dosis de RT supere la tolerancia medular	
Niños (hasta 18 años)		
Tumores cerebrales	Meduloblastoma Ependimoma Tumores germinales y pinealomas Astrocitoma difuso Gliomas de bajo grado Oligodendroglioma anaplásico Tumor teratoide/Rabdoide atípico Craneofaringiomas Tumores del plexo coroideo	Glioma difuso de Protuberancia (DIPG) Gliomas de alto grado: glioblastomas y astrocitomas anaplásicos
Tumores oculares	Retinoblastoma Glioma del nervio óptico	

Tabla 1. Indicaciones terapéuticas aprobadas e indicaciones no recomendadas según la Resolución de 30 de noviembre de 2020 de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (continuación).

Indicaciones aprobadas		Indicaciones no recomendadas
Niños (hasta 18 años)		
Sarcomas de partes blandas	Parameníngeos Orbitarios De cabeza y cuello Torácicos, si próximos a corazón o columna Abdominales, si próximos a hígado o riñón Pélvicos	
Tumores de Ewing	Si son próximos a órganos de riesgo (médula, corazón)	
Neuroblastoma		

III. Objetivos y pregunta de investigación

III.1 Objetivos

III.1.1. Objetivo General

Evaluar la evidencia científica disponible en relación con la seguridad, eficacia/efectividad clínicas y eficiencia de la PT (sola o combinada con otras formas de RT y/o terapias libres de radiación), en comparación con la RT basada en fotones, en el tratamiento del cáncer en población adulta y pediátrica. Se excluyen aquellas indicaciones ya contempladas en la Resolución de 30 de noviembre de 2020, de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (4) (Tabla 1), así como las neoplasias de piel no melanoma⁴.

III.1.2. Objetivos Específico

Para alcanzar el objetivo general, se establecieron dos objetivos específicos:

1. Realizar una RS de la evidencia científica disponible en relación con la seguridad y eficacia/efectividad clínicas de la PT (sola o combinada con otras formas de RT y/o terapias libres de radiación), en comparación con la RT basada en fotones (RT convencional), en el tratamiento del cáncer en población adulta y pediátrica.
2. Realizar una RS de la evidencia científica disponible en relación con la eficiencia de la PT (sola o combinada con otras formas de RT y/o terapias libres de radiación), en comparación con la RT basada en fotones (RT convencional), en el tratamiento del cáncer en población adulta y pediátrica.

III.1.3. Preguntas de investigación

Los objetivos específicos responden a las dos preguntas de investigación siguientes:

1. ¿Es seguro, eficaz y efectivo el uso de la PT, en comparación con la RT convencional, en el tratamiento del cáncer en población adulta y pediátrica?

⁴. En esta indicación, al ser una zona muy superficial, los p otones no tienen impacto.

2. ¿Es eficiente el uso de la PT, en comparación con la RT convencional, en el tratamiento del cáncer en población adulta y pediátrica?

En la sección 4 (Metodología) se presentan las preguntas de investigación en formato PICO-D y se muestran los criterios de selección específicos para cada una de ellas.

IV. Metodología

IV.1 Metodología de la revisión narrativa sobre la descripción del problema de salud y la tecnología

VI.1.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La información sobre el problema de salud y de la tecnología se extrajo de diversas fuentes tales como:

- De los estudios identificados en la búsqueda de los dominios de seguridad, eficacia/efectividad clínicas y eficiencia cribados a texto completo.
- De las bases de datos Dynamed, UptoDate y ClinicalKey.
- De documentos disponibles en páginas web de instituciones/ organizaciones oficiales o fuentes adicionales de información relacionadas con la temática del informe: entre otras, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), Observatorio Global del Cáncer de la OMS y Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).
- Búsqueda ad hoc por Internet.

IV.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión, clasificados según la estructura PICO-D, fueron los siguientes:

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de documentos sobre el problema de salud y la tecnología según la estructura PICO-D

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	Pacientes adultos o pediátricos con cualquier tipo de cáncer.	Indicaciones contempladas en la Resolución de 30 de noviembre de 2020, de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (1), recogidas en la Tabla 1, así como las neoplasias de piel.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de documentos sobre el problema de salud y la tecnología según la estructura PICO-D (continuación).

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Intervención/es	PT, bien sola o combinada con otras formas de RT basada en fotones y/o terapias libres de radiación (p. ej. QT, inmunoterapia, cirugía).	Intervenciones distintas a las contempladas en los criterios de inclusión.
Comparador/es	No es necesario que exista comparador.	NA
Desenlaces (outcomes)	Información epidemiológica sobre el problema de salud, información sobre el tratamiento actual, información sobre la tecnología.	Estudios que no reporten ninguno de los desenlaces de interés.
Diseño y tipo de publicación	Informes de ETS, guías de práctica clínica (GPC), RS con o sin MA, revisiones narrativas, documentos de consenso, estudios individuales, investigación observacional y cualitativa.	Desenlaces referidos a la seguridad, eficacia y coste efectividad de la tecnología, o que aborden aspectos éticos o sociales.

IV.1.3 Proceso de selección de los estudios

La selección de los estudios se realizó por un solo técnico del equipo evaluador (CM), aplicando los criterios de selección descritos anteriormente. Los resultados no se reportaron en un diagrama PRISMA.

IV.1.4 Evaluación de calidad

No se realizó una evaluación de la calidad de los documentos empleados para estos dominios.

IV.1.5 Extracción de datos

La extracción de los datos se realizó por un solo técnico del equipo evaluador (CM), a conveniencia. No se realizaron tablas de extracción específicas predefinidas.

IV.1.6 Síntesis de los datos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura teniendo en cuenta las diferentes preguntas a responder en estos dominios.

IV.2 Metodología de la RS de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas

Se realizó una RS de estudios primarios de acuerdo a los estándares metodológicos de la Colaboración Cochrane (22). El reporte de la revisión fue de acuerdo con los estándares PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (23). Además, se utilizó la metodología GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de certeza de la evidencia y presentación de resultados de los desenlaces primarios (24).

IV.2.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para la identificación de los estudios primarios, se diseñó una estrategia de búsqueda en Medline (OVID). Esta estrategia inicial fue adaptada a las demás bases de datos teniendo en cuenta las características propias de estas, adaptando el lenguaje controlado, así como la sintaxis. Las estrategias de búsqueda para cada base de datos se pueden consultar en el Anexo 1. La búsqueda se realizó en:

- Medline (OVID)
- Embase
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CENTRAL)
- Web of Science

Los resultados de la búsqueda en las bases de datos fueron gestionados a través del programa EndNote 20® (25), que también se utilizó para la eliminación de duplicados.

Además, durante el proceso de cribado de los estudios, se prestó atención a identificar y revisar aquellas RS que pudieran ayudar a identificar estudios primarios relevantes, así como informes de ETS previos. Los informes de ETS más actuales que se identificaron y revisaron fueron los siguientes:

- Informe de evaluación de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) 2018 (3)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017 (26)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) 2019 (27)

- Washington State HealthCare Authority 2019 (28)
- National Health Service (NHS) 2020 (29)
- Ontario Health Technology Assessment Series 2021 (30)

Por último, también se revisaron las referencias de los estudios primarios incluidos.

IV.2.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión, clasificados según la estructura PICO-D, fueron los siguientes:

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios de seguridad y eficacia/efectividad clínicas según la estructura PICO-D

Dominio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	Pacientes adultos o pediátricos con cualquier tipo de cáncer.	Indicaciones contempladas en la Resolución de 30 de noviembre de 2020, de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (1), recogidas en la Tabla 1, así como las neoplasias de piel.
Intervención/es	PT, bien sola o combinada con otras formas de RT basada en fotones y/o terapias libres de radiación (p. ej. QT, inmunoterapia, cirugía), utilizada con cualquier finalidad (definitiva o curativa, adyuvante, de escate, neoadyuvante o paliativa).	Intervenciones distintas a las contempladas en los criterios de inclusión.
Comparador/es	RT basada en fotones, sola o combinada con otras terapias libres de radiación (p. ej. QT, inmunoterapia, cirugía), utilizada con cualquier finalidad (definitiva o curativ adyuvante, neoadyuvante o paliativa). Se consideraron también combinaciones de fotones con electrones.	Comparadores distintos a los contemplados en los criterios de inclusión.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios de seguridad y eficacia/efectividad clínicas según la estructura PICO-D (continuación).

Dominio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Desenlaces (outcomes)	La selección de los desenlaces a evaluar se llevó a cabo a partir de los desenlaces considerados en el informe RedETS del año 2018 (3) y en consenso con los asesores clínicos. La clasificación de desenlaces en primarios (clave para la toma de decisiones) y secundarios la llevó a cabo el equipo evaluador. Seguridad: Desenlaces primarios: • Eventos adversos (EA) agudos graves: grado 3 (G3), grado 4 (G4), grado 3 o superior (G3+), grado 4 o superior (G4+), grado 3+4 (G3+G4) • EA crónicos o tardíos graves: G3, G4, G3+, G4+, G3+G4 Desenlaces secundarios: • EA agudos no graves: grado 1 (G1), grado 2 (G2), grado 1 y 2 (G1+G2) • EA agudos sin especificar gravedad • EA agudos agregados de otras maneras (p. ej. G1+G2+G3; G2+G3) • EA crónicos o tardíos no graves: G1, G2, G1+G2 • EA crónicos o tardíos sin especificar gravedad • EA crónicos o tardíos agregados de otras maneras (p. ej. G1+G2+G3; G2+G3) • Neoplasias secundarias a irradiación Eficacia/efectividad clínicas Desenlaces primarios: • Mortalidad y supervivencia global (SG) • Progresión de la enfermedad, medida como supervivencia libre de progresión (SLP) Desenlaces secundarios: • Calidad de vida • Otras medidas de progresión de la enfermedad • Satisfacción o aceptabilidad por parte del paciente	Estudios que no reporten ninguno de los desenlaces de interés.
Diseño y tipo de publicación	Ensayos controlados aleatorizados (ECA) Estudios observacionales comparativos (OC) • Estudios controlados antes y después • Series de tiempo interrumpidas • Estudio experimental prospectivo no aleatorizado • Estudio OC prospectivo • Estudio OC retrospectivo • Estudio OC retrospectivo comparado con cohorte histórica • Estudio de casos y controles	Publicaciones anteriores al año 2012. Documentos publicados en idiomas distintos al inglés, catalán y castellano. Comunicación a congreso, cartas o comentarios al editor. Estudios con menos de 5 pacientes en uno o ambos grupos.

IV.2.3 Proceso de selección de los estudios

Los registros únicos fueron exportados a la plataforma Covidence® (31) para el proceso de cribado por título y resumen. El proceso se realizó por pares y de forma independiente (GB, DM) teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Cuando no hubo consenso se discutió entre los dos revisores para llegar a un consenso; no fue necesaria la participación de un tercer revisor.

Para el cribado a texto completo se procedió de la misma forma y participaron otras tres evaluadoras (CP, LA, CM). En esta fase, se excluyeron todos aquellos estudios que no cumplían con los criterios de inclusión en cuanto a PICO-D. Los estudios descartados en esta fase se presentan listados con la referencia completa y motivo de exclusión en el Anexo 2; el proceso de selección se presenta en un diagrama PRISMA (versión 2020) en la Figura 1 (23).

Los estudios incluidos se clasificaron de acuerdo a diseño (ECA o OC), tipo de cáncer y rango etario. Se decidió dividir por rango etario entre población adulta y pediátrica, como se había hecho en informes previos, por el perfil de seguridad relevante a cada población (p. ej. en niños es más relevante la aparición de segundos tumores que no en adultos). La clasificación por tipo de cáncer se muestra a continuación, y fue creada en consenso con los asesores clínicos de este informe:

Cabeza y cuello

- Cáncer cavidad oral y faríngeo en población pediátrica
- Cáncer cavidad oral y faríngeo en población adulta
- Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta

Sistema nervioso central (SNC)

- Gliomas/Glioblastomas/Gliosarcomas en población adulta
- Meduloblastoma en población adulta
- Meningioma en población adulta
- Neuroma acústico o schwannoma vestibular en población adulta
- Metástasis leptomeningea cerebral en población adulta

Tórax

- Cáncer de pulmón en población adulta

Sistema digestivo

- Cáncer esofágico en población adulta
- Cáncer pancreático en población adulta
- Hepatocarcinoma en población adulta
- Cáncer anal en población adulta

Sistema genitourinario

- Cáncer de próstata en población adulta
- Cáncer testicular en población adulta

Mama y sistema reproductor femenino

- Cáncer de mama en población adulta
- Cáncer uterino en población adulta

IV.2.4 Extracción de características de los estudios

Las características de los estudios se recogieron en tablas de extracción previamente diseñadas y consensuadas por el equipo evaluador utilizando el programa Microsoft Word (Anexo 4). En este proceso participaron tres evaluadoras (CP, LA, CM), quienes se repartieron la extracción de datos de todos los artículos incluidos. La extracción realizada por cada evaluadora fue revisada por otra evaluadora, y cualquier discrepancia fue resuelta por consenso entre las tres. Los datos extraídos fueron los siguientes:

- Primer autor y año de publicación
- Diseño del estudio y país
- Tipo de población: adulta o pediátrica
- Tipo de cáncer
- Finalidad del tratamiento
- Periodo de estudio y seguimiento
- Población (edad, estadio tumor, sexo)
- Intervención (número de pacientes, número de sesiones, dosis)

- Comparador (número de pacientes, número de sesiones, dosis)
- Desenlaces comparados (todos los desenlaces estudiados, tanto los incluidos como los no incluidos en el presente informe)

IV.2.5 Extracción de los resultados de los estudios

Los resultados de los estudios se recogieron en tablas de extracción previamente diseñadas y consensuadas por el equipo evaluador utilizando el programa Microsoft Word (Anexo 6). En este proceso participaron tres evaluadoras (CP, LA, CM), quienes se repartieron la extracción de datos de todos los artículos incluidos. La extracción realizada por cada evaluadora fue revisada por otra evaluadora, y cualquier discrepancia fue resuelta por consenso entre las tres. Los datos extraídos y las particularidades a la hora de extraer los distintos resultados fueron los siguientes:

- Primer autor y año de publicación
- Medida del desenlace:
 - En el caso de los estudios OC con emparejamiento entre grupos, se priorizó la extracción de los resultados obtenidos en la cohorte emparejada. De no estar disponibles, se extrajeron los resultados obtenidos en la cohorte no emparejada.
 - Para seguridad:
 - EA agudos y EA crónicos o tardíos primarios y secundarios: para estos desenlaces se consideraron 2 escenarios. Cuando se podían extraer EA agregados y cuando no.
 - Se priorizó la extracción de los EA agregados (EA totales, EA totales G3-4, EA totales G1-2, o la agregación tal y como estuviera reportada en el artículo).
 - En el caso de que el artículo no recogiera EA agregados, sino EA individuales, se acordó, siempre que fuera posible, sumar los grados dentro de cada EA (p. ej. dermatitis G3-4; dermatitis G1-2) o reportar el EA individual tal y como estuviera agregado en el artículo (p. ej. dermatitis G2+). No se extrajeron resultados de todos los EA individuales reportados, sino que se priorizó reportar el EA más frecuente de grado 3-4 y el más frecuente de grado 1-2 (sumando las frecuencias en grupo intervención y control). Cuando el artículo no recogía los EA agregados, sino EA individuales

y los datos no permitían hacer un sumatorio de grados, se reportó el EA más frecuente (al sumar grupo intervención y control) de grado 4, el EA más frecuente grado 3, y el EA más frecuente de grado 2. En comentarios, se mencionaron otros EA disponibles. Los EA que no hacían mención del grado de gravedad (p. ej. uso de sondas, pérdida de peso), se extrajeron como resultado de seguridad en el caso de ser el único resultado disponible o, en caso contrario, se anotó en comentarios.

- Neoplasias secundarias a la irradiación: se reportó como no disponible (ND), al no haberse encontrado evidencia sobre este desenlace.
- Para eficacia o efectividad clínicas:
 - Mortalidad y supervivencia global (SG): se extrajeron diversas medidas, incluyendo número de fallecidos, cocientes de riesgo (HR, del inglés Hazard Ratio), SG a diferentes tiempos y mediana del tiempo de supervivencia.
 - Calidad de vida: siempre que estuvieran disponibles, se extrajeron los resultados agregados. En caso contrario, se extrajeron resultados del ítem con mayor puntuación (más perjudicial) así como de aquellos en los que se hubieran hallado diferencias estadísticamente significativas entre grupos.
 - Progresión de la enfermedad: se extrajeron diversas medidas, incluyendo número de pacientes con progresión, control local, control locoregional, control distante, supervivencia libre de fallo locoregional, fallo local, fallo distante, diseminación y recurrencias o metástasis, y supervivencia libre de progresión (SLP) a diferentes tiempos, así como mediana del tiempo de SLP.
 - Satisfacción o aceptabilidad por parte del paciente: se recogieron la puntuación de satisfacción de cada uno de los grupos comparados.
- Resultados para el grupo intervención: N analizada; N pacientes con evento (%) o tiempo medio al evento.
- Resultados para el grupo comparador: N analizada; N pacientes con evento (%) o tiempo medio al evento.

- Estimador del efecto de la intervención vs comparador: RR/OR [IC 95 %] (p-valor) o HR [IC 95 %] (p-valor). Cuando no se reportó el p-valor, se indicó como NE.
- Comentarios: este campo se reservó para incorporar comentarios acerca de otros resultados potencialmente interesantes, pero no priorizados para su extracción, para detallar de dónde provenían o cómo se habían calculado ciertos estimadores estadísticos (p. ej. el p-valor) o para indicar la existencia de análisis complementarios (p. ej. análisis multivariados).

IV.2.6. Evaluación del riesgo de sesgo de los desenlaces primarios

Como parte de la evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE, es necesario evaluar el riesgo de sesgo de los estudios en cuanto a desenlaces. En el presente informe, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó únicamente para los desenlaces primarios. Los resultados de la evaluación se recogen en el Anexo 5. Cuando para un mismo estudio había diversos desenlaces primarios de un dominio (varios de seguridad o varios de eficacia/efectividad clínicas), la evaluación del riesgo de sesgo se hizo solo para uno de ellos, escogido como representativo, conforme al siguiente orden de priorización:

- Dominio de seguridad:
 - Se seleccionó un desenlace dentro de los EA graves agudos, priorizando según nivel de agregación y gravedad.
 - Si no habían EA graves agudos reportados, se seleccionó un desenlace dentro de los EA graves crónicos o tardíos, priorizando también según nivel de agregación y gravedad.
 - Si no habían EA graves agudos ni crónicos o tardíos reportados, se indicó “NA” en la fila correspondiente de la tabla de riesgo de sesgo.
- Dominio de eficacia/efectividad clínicas:
 - Se seleccionó la SLP.
 - Si no se había reportado la SLP, se seleccionó un desenlace de mortalidad, priorizando la SG y después la mortalidad.
 - Si no se había reportado ni la SLP ni la SG ni la mortalidad, se indicó “NA” en la fila correspondiente de la tabla de riesgo de sesgo.

El instrumento utilizado varió dependiendo el diseño del estudio; se utilizó la herramienta Cochrane RoB 2.0 (32) para los ECA y la herramienta Cochrane ROBINS-I (33) para los estudios OC. Estas herramientas clasifican el riesgo de sesgo, respectivamente, en “bajo / alto / algunas dudas” y en “bajo / moderado / serio / crítico / sin información”. Concretamente en el presente informe, para el dominio del sesgo de confusión de los estudios con diseño OC, se acordó distinguir entre un riesgo “alto” y un riesgo “moderado-alto” para hacer posible diferenciar el riesgo de sesgo intrínseco de un estudio OC sin emparejamiento (riesgo alto) del riesgo de sesgo de un OC que hubiera aplicado técnicas para mitigar este tipo de sesgo (estudios OC bien balanceados, con emparejamiento entre grupos, y/o que controlaran los análisis por factores de confusión). El proceso de evaluación del riesgo de sesgo se llevó a cabo por parte de cuatro evaluadoras (MDE, LA, CP, CM), quienes se repartieron los artículos a evaluar. Se pusieron en común todos los criterios a valorar, se consultó cualquier duda entre las evaluadoras y cualquier discrepancia fue resuelta por consenso.

IV.2.7. Análisis y síntesis de los resultados

Los resultados para todos los desenlaces se recogieron en tablas de extracción de resultados presentadas en el Anexo 6. Debido a la heterogeneidad entre los estudios relativos a poblaciones, comparadores, finalidad de tratamientos y estadiaje de los tumores, se consensuó no llevar a cabo un metaanálisis.

Los resultados de los 4 desenlaces primarios (claves para la toma de decisiones), se analizaron y presentaron en tablas diseñadas *ad hoc* para el presente informe y a las que denominamos “tablas resumen de los resultados de los desenlaces primarios”. Estas tablas resumen son el resultado de una adaptación de las tablas de perfil de evidencia y las tablas de resumen de hallazgos del grupo internacional de trabajo GRADE (24); en breve, las tablas contenían información sobre el desenlace primario evaluado, el tiempo de medida, las características más relevantes de los estudios que contribuyen a cada desenlace (diseño, número de pacientes por grupo, tipo de tumor y estadiaje, finalidad del tratamiento), la valoración sobre 4 dominios que pueden hacer disminuir la certeza de la evidencia (concretamente: el riesgo de sesgo, la inconsistencia, la evidencia indirecta y la imprecisión), el resultado de la comparación entre PT y RT de fotones y estimación del efecto, la estimación del efecto relativo, la estimación del efecto absoluto, y la conclusión y certeza de la evidencia.

Efectos relativos y absolutos

Los efectos relativos y efectos absolutos se calcularon usando R (versión 4.3.1). Los efectos relativos se estimaron como riesgo relativo (RR),

se calcularon los efectos absolutos para poder estudiar la imprecisión, comparando los IC 95 % con las diferencias mínimas importantes (DMI), previamente definidas por los asesores clínicos. En el caso de los desenlaces de SG y SLP, se aproximó el número de muertes o progresiones a partir de la tasa de supervivencia, y se aplicó la fórmula usual del RR, del mismo modo que para los desenlaces de seguridad o la mortalidad.

Definición de las DM

La diferencia mínimamente importante (DMI) es la menor diferencia en puntuación en un desenlace de interés que se considera importante, bien en cuanto a beneficio o de perjuicio, y que llevaría al paciente o al profesional sanitario a considerar un cambio en el manejo clínico del paciente (34). El valor de las DMI se ha establecido mediante el consenso de los asesores clínicos del presente informe, debido a la ausencia de artículos metodológicos que establezcan este valor para esta patología. También en consenso con los asesores clínicos, se decidió utilizar el mismo valor de DMI transversalmente para todos los tipos de cáncer para facilitar la interpretación, pero asignar valores diferentes en algunos desenlaces en función de si se trataba de población pediátrica o adulta (Tabla 4).

Tabla 4. Valores de DMI establecidos para cada desenlace y población

Desenlace	Valor DMI en población pediátrica (número de pacientes por 1.000)	Valor DMI en población adulta
Mortalidad o supervivencia	10	20
Supervivencia libre de progresión	20	40
EA agudos	100	200
EA crónicos	15	30

Valoración de la certeza de la evidencia

La valoración de la certeza de la evidencia se realizó también siguiendo la metodología GRADE (24). La certeza se clasifica en alta, moderada, baja o muy baja según que tan buena es la indicación proporcionada por los estudios evaluados acerca del efecto probable, p. ej. la probabilidad que el efecto sea sustancialmente diferente de aquel encontrado por la investigación (Tabla 5). Con la expresión sustancialmente diferente, GRADE se refiere a una diferencia lo suficientemente grande que pueda afectar la decisión.

Tabla 5. Definiciones para calificar la certeza de la evidencia siguiendo la metodología GRADE (24)

Definiciones para calificar la certeza de la evidenc	
Calificacione	Definicione
 Alta	Esta investigación proporciona una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad que el efecto sea sustancialmente diferente es baja .
 Moderada	Esta investigación proporciona una buena indicación del efecto probable. La probabilidad que el efecto sea sustancialmente diferente es moderada .
 Baja	Esta investigación proporciona alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad que el efecto sea sustancialmente diferente (una diferencia suficientemente grande que pueda tener un efecto en la decisión) es alta
 Muy baja	Esta investigación no proporciona una indicación confiable del efecto p obable. La probabilidad que el efecto sea sustancialmente diferente (una diferencia suficientemente grande que pueda tener un efecto en la decisión) es muy alta

La valoración se basa en una evaluación global de los aspectos mencionados en el párrafo anterior (riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta e imprecisión), así como otros aspectos potencialmente relevantes (no valorados en el presente informe) tales como el sesgo de publicación o aspectos que puedan hacer subir, excepcionalmente, la certeza de la evidencia (efecto grande, efecto dosis-gradiente y efecto confusor). En el presente informe, se partió de una certeza de la evidencia alta para los ECA y de una certeza baja para los estudios OC y se bajó uno o dos niveles de certeza por cada aspecto evaluado valorado afirmativamente (riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión y evidencia indirecta), conforme a las siguientes instrucciones (Tabla 6):

Tabla 6. Algoritmo de decisión para la valoración de la certeza de la evidencia

Dominios valorados	Certeza de la evidencia
Riesgo de sesgo	
Si el riesgo de sesgo es Alto	Bajar 1 nivel e indicar como “Si”
Si el riesgo de sesgo es Moderado-alto o Moderado	Mantener igual e indicar como “No”
Inconsistencia	
Si las estimaciones van en sentido opuesto, o si un estudio indica que existen diferencias y el otro no	Bajar 1 nivel e indicar como “Si”

Tabla 6. Algoritmo de decisión para la valoración de la certeza de la evidencia (continuación).

Dominios valorados	Certeza de la evidencia
Inconsistencia	
Si los resultados provienen de estudios que son heterogéneos con respecto a finalidad del tratamiento, tipo de aplicación de la intervención (p. ej. <i>boost</i>), tipo de estadiaje de tumor con diferencias extremas (p. ej. estadio I vs. estadio IV), o los resultados provienen de poblaciones que se solapan (p. ej. datos provenientes de la misma institución o base de datos y del mismo periodo de tiempo).	Mantener igual e indicar como “No valorable”
Si los resultados provienen de un estudio único dentro de un determinado diseño (existe 1 solo ECA o 1 solo OC).	Mantener igual e indicar como “NA”
Si todas las estimaciones van en el mismo sentido, provienen de estudios homogéneos en cuanto a las características indicadas anteriormente y de poblaciones que no se solapan.	Mantener igual e indicar como “No”
Evidencia indirecta	
Por criterios de inclusión y exclusión, no se ha evaluado evidencia indirecta en el presente informe.	Mantener igual e indicar como “No”
Imprecisión	
Si el tamaño de muestra es pequeño (menor de 100 pacientes en total)	Bajar 1 nivel la certeza de la evidencia y marcar como “Sí”
Si los extremos del IC 95 % del efecto absoluto llevan a conclusiones diferentes, teniendo en cuenta las DMI.	Bajar 1 nivel la certeza de la evidencia y marcar como “Sí”
Si los extremos del IC 95 % conllevan conclusiones extremadamente opuestas, teniendo en cuenta las DMI.	Bajar 2 niveles la certeza de la evidencia y marcar como “Sí”
Si el tamaño de muestra no es pequeño (igual o mayor de 100 pacientes en total) y los extremos del IC 95 % no llevan a conclusiones diferentes.	Mantener igual e indicar como “No”
DMI: diferencias mínimamente importantes; ECA: estudio controlado aleatorizado; NA: no aplica; OC: observacional comparativo.	

Con respecto a discusión (sección 6.2.), y para facilitar la visión de conjunto para cada una de las indicaciones e identificar las lagunas de conocimiento, se construyeron tablas síntesis que resumían los resultados de seguridad y eficacia o efectividad de los desenlaces primarios. Según estas tablas, la evidencia podía ir a favor de la PT, en contra de la PT, existir pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones, otras situaciones (p. ej. sin eventos), o no existir evidencia.

IV.2.8 Estudios en marcha

Para la identificación de los estudios en marcha se consultaron las páginas de registros de ensayos clínicos: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Clinicaltrials.gov, ICTRP database (International Clinical Trials Registry Platform). Los resultados de la búsqueda en las bases de datos fueron gestionados a través del programa Rayyan (35).

La selección de estudios se hizo siguiendo los mismos criterios de inclusión/exclusión mencionados anteriormente. Los datos se recogieron en una tabla de extracción previamente diseñada y consensuada, y se sintetizaron de forma cualitativa en el informe. Las características que se extrajeron de los estudios en marcha identificados fueron las siguientes:

- Primer autor
- Diseño del estudio
- Tipo de población: adulta, pediátrica
- Descripción del tipo de cáncer
- Descripción de la intervención
- Descripción del comparador
- Estado y fecha prevista de finalización

IV.3 Metodología de la RS sobre aspectos económicos

Se realizó una RS de acuerdo a los estándares metodológicos de la Colaboración Cochrane (22). El reporte de la revisión fue de acuerdo con los estándares PRISMA (23).

IV.3.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para la identificación de los estudios se diseñó una estrategia de búsqueda en Medline (OVID). Esta estrategia inicial fue adaptada a las demás bases de datos teniendo en cuenta las características propias de estas, adaptando el lenguaje controlado, así como la sintaxis. Las estrategias de búsqueda para cada base de datos se pueden consultar en el Anexo 1. La búsqueda se realizó en:

- Medline (OVID)
- Embase
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CENTRAL)
- Web of Science
- Epistemonikos
- INAHTA Database

Los resultados de la búsqueda en las bases de datos fueron gestionados a través del programa *Endnote* (25), que también se utilizó para la eliminación de duplicados.

IV.3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión, clasificados según la estructura PICO-D se presentan a continuación (Tabla 7):

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios de coste-efectividad según la estructura PICO-D

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	Pacientes adultos o pediátricos con cánceres para los cuales se haya encontrado evidencia en el presente informe en cuanto a seguridad y/o eficacia y efectividad clínicas	Indicaciones contempladas en la Resolución de 30 de noviembre de 2020, de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (4), recogidas en la Tabla 1, así como las neoplasias de piel. Indicaciones para las cuales no se halla identificado en el p esente informe resultados de seguridad y eficacia efectividad.
Intervención/es	PT, bien sola o combinada con otras formas de RT basada en fotones y/o terapias libres de radiación (p. ej. QT, inmunoterapia, cirugía).	Intervenciones distintas a las contempladas en los criterios de inclusión.
Comparador/es	RT basada en fotones, sola o combinada con otras terapias libres de radiación (p. ej. QT, inmunoterapia, cirugía). Se consideraron también combinaciones de fotones con electrones.	Comparaciones entre dos modalidades distintas de PT. Comparaciones con otros tipos de hadronterapia (p. ej. iones de carbono). Comparaciones con terapias en las que no se aplique RT (p. ej. únicamente cirugía, QT o inmunoterapia).
Desenlaces (outcomes)	Medidas de coste-efectividad, coste-utilidad y/o coste-beneficio	Estudios que no reporten ninguno de los desenlaces de interés.

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios de coste-efectividad según la estructura PICO-D (continuación).

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño y tipo de publicación	Diseños de estudio: Evaluaciones económicas completas (coste-efectividad/utilidad/beneficio) Tipos de publicación: Estudios primarios individuales. Informes de ETS y RRSS con o sin MA como fuente de estudios primarios.	Publicaciones anteriores al año 2012. Documentos publicados en idiomas distintos al inglés, catalán y castellano. Comunicaciones a congresos, cartas o comentarios al editor.

IV.3.3 Proceso de selección de los estudios

Los registros únicos fueron exportados a la plataforma Covidence® (31) para el proceso de cribado por título y resumen. El proceso se realizó por pares y de forma independiente (JS, CM) teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Cuando no hubo consenso se discutió entre los dos revisores para llegar a un consenso; no fue necesaria la participación de un tercer revisor. Para el cribado a texto completo se procedió de la misma forma.

El proceso de selección de los estudios se presenta en un diagrama PRISMA (versión 2020) (23). Los motivos de exclusión de los estudios descartados en la fase de cribado a texto completo se presentan listados con la referencia completa en el Anexo 3.

IV.3.4 Extracción de datos

Los datos se extrajeron utilizando las Fichas de Lectura Crítica de Osteba (36). Para el 20 % de las referencias analizadas, la extracción de datos fue realizada por duplicado y de manera independiente por dos revisores (JS, CM). Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso y no fue necesaria la participación de un tercer revisor. La extracción del 80 % de referencias restantes fue realizada por un único revisor (CM), una vez comprobado que la concordancia en la extracción del primer 20 % era superior al 90 %. Los datos extraídos fueron los siguientes:

- Primer autor y año de publicación
- Tipo de evaluación económica
- Características del estudio: objetivos, país donde se realizó el estudio, período de realización, conflictos de interés declarados
- Pregunta de investigación: población, intervención, comparador(es), beneficios y costes considerados

- Métodos: perspectiva del análisis, horizonte temporal, ajuste temporal, modelización, análisis de sensibilidad (AS)
- Resultados: parámetros, análisis incremental, AS
- Conclusiones

IV.3.5 Evaluación de la calidad

La evaluación de la calidad de los estudios fue realizada de manera independiente por dos miembros del equipo evaluador en un 20 % de los documentos a evaluar (JS, CM). Se comprobó la concordancia en las decisiones tomadas, siendo esta superior al 95 %, y seguidamente uno de los dos revisores (CM) finalizó la evaluación de la calidad de los estudios restantes. El instrumento utilizado fueron las Fichas de Lectura Crítica (FLC) desarrolladas por Osteba (36), que clasifican la calidad de un estudio como alta, media, baja o no valorable en función de las valoraciones de 6 dominios del estudio (pregunta de investigación, método, resultados, conclusiones, conflictos de interés y validez externa).

IV.3.6 Síntesis de los resultados

Se realizó una síntesis narrativa de la evidencia.

IV.3.7 Estudios en marcha

Para la identificación de los estudios en curso se consultaron las páginas de registros de ensayos clínicos: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Clinicaltrials.gov*, *ISRCTN registry*; *ICTRP database* (*International Clinical Trials Registry Platform*), *EU Clinical Trials Register*.

Los resultados de la búsqueda en las bases de datos fueron gestionados a través del programa *EndNote* 20 (25). La selección de estudios se hizo siguiendo los mismos criterios de inclusión/exclusión mencionados anteriormente. Los datos se recogieron en una tabla de extracción previamente diseñada y consensuada, y se sintetizaron de forma cualitativa en el informe. Las características extraídas de los estudios en marcha identificados fueron las siguientes:

- Primer autor
- Número de registro
- Diseño del estudio
- Población

- Tipo de cáncer
- Intervención
- Comparación
- Estado y fecha prevista de finalización

IV.4 Participación de grupos de interés

En la realización de este informe se contó con la colaboración de profesionales sanitarios para actuar como asesores clínicos y aportar conocimiento clínico sobre las patologías y tecnología a evaluar.

IV.4.1. Participación de los profesionales sanitarios

El presente informe contó con la participación de 4 profesionales sanitarios (JG, CG, SP, JP) para aportar asesoría clínica a lo largo de la elaboración del informe, contribuir a la definición de las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMI), y llevar a cabo la revisión interna del protocolo y la del borrador del informe.

La identificación de los profesionales se realizó de acuerdo con la Guía de buenas prácticas en la participación de los/las profesionales sanitarios/as en los informes de ETS realizados por AQuAS (37). Previamente a su respectiva participación en el informe de ETS, cada profesional cumplimentó y firmó el documento de declaración de conflictos de interés y compromiso de confidencialidad de AQuAS. Según los datos aportados, ninguno de los profesionales presentó conflictos de interés.

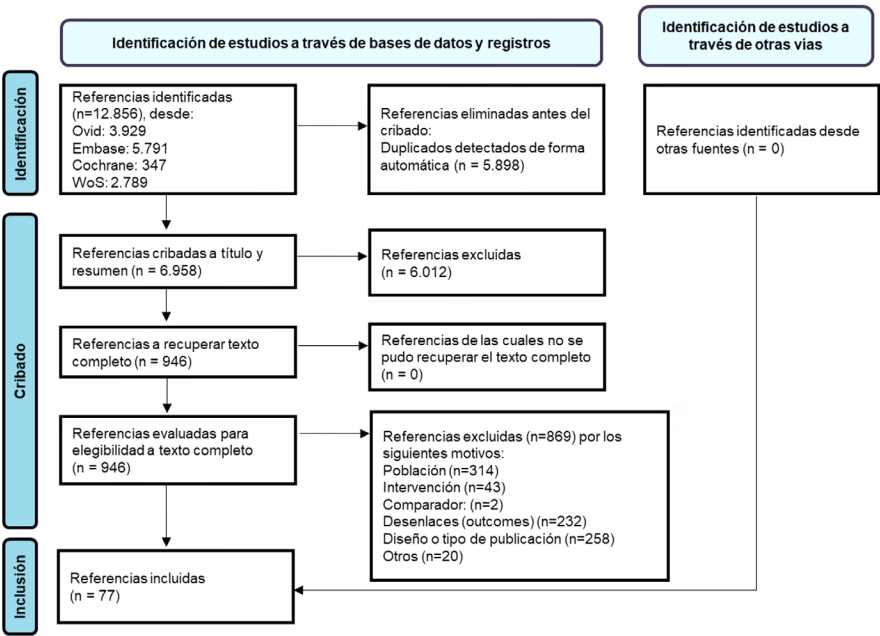
V. Resultados

V.1 Resultados de la RS de seguridad y eficacia/efectividad clínicas

V.1.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica proceso de cribado de referencias

La búsqueda fue ejecutada el día 30 de enero de 2024. Se cribaron un total de 6.958 referencias únicas a título y resumen (después de eliminar 5.898 duplicados identificados por Covidence de manera automática). De estas, 946 fueron cribadas a texto completo. De estas, se excluyeron 869. Finalmente, 77 estudios fueron incluidos en la evaluación. Los detalles del proceso de cribado y selección de estudios se muestran en la Figura 1. Las referencias revisadas a texto completo y no incluidas en la evaluación se encuentran listadas en el Anexo 2 junto con sus motivos de exclusión.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos de seguridad y eficacia/efectividad clínica



V.1.2 Resultados de seguridad y eficacia/efectividad clínicas por cáncer

De los 77 estudios incluidos (Tabla 8), 1 correspondía a población pediátrica y 76 a población adulta. Por diseño, 5 referencias correspondían a ECA (0 en niños, 5 en adultos) y 72 a estudios OC (1 en niños, 71 en adultos). Se identificaron 16 indicaciones o tipos de tumor, los cuales se clasificaron en 6 categorías según localización anatómica o sistema corporal: cabeza y cuello, SNC, tórax, sistema digestivo, sistema genitourinario, mama y sistema reproductor femenino. En la tabla se indica, para cada indicación, el total de estudios identificados y su clasificación por tipo de población (pediátrica y adulta) y diseño de estudio.

Tabla 8. Número de estudios incluidos y analizados, clasificados por indicación según localización anatómica o sistema corporal, población y diseño de estudio

Tipo de Cáncer	n	Población pediátrica		Población adulta	
		ECA	OC	ECA	OC
Estudios incluidos	77	0	1	5	71
Cabeza y cuello					
Cáncer cavidad oral y faríngeo	10		1 (38)		9 (39-47)
Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales	5				5 (48-52)
Sistema nervioso central (SNC)					
Gliomas/Glioblastomas/Gliosarcomas	5			1 (53)	4 (54-57)
Meduloblastoma	1				1 (58)
Neuroma acústico o schwanoma vestibular	1				1 (59)
Metástasis leptomenígea	1			1 (60)	
Tórax					
Cáncer de pulmón	15			1 (61, 62)	14 (63-91)
Sistema digestivo					
Cáncer esofágico	10			1 (92)	9 (93-101)
Cáncer pancreático	1				1 (102)
Hepatocarcinoma	5				5 (103-107)
Cáncer anal	1				1 (108)

Tabla 8. Número de estudios incluidos y analizados, clasificados por indicación según localización anatómica o sistema corporal, población y diseño de estudio (continuación).

Tipo de Cáncer	n	Población pediátrica		Población adulta	
Sistema genitourinario					
Cáncer de próstata	14			1 (109)	13 (110-122)
Cáncer testicular	1				1 (123)
Mama y sistema reproductor femenino					
Cáncer de mama	5				5 (124-128)
Cáncer uterino	2				2 (129, 130)
ECA: ensayo controlado aleatorizado; OC: estudio observacional comparativo.					
° Se trata de 2 publicaciones de un mismo ECA, por lo que fueron considerados como un único estudio a efectos de análisis					

V.1.2.1 Cabeza y cuello

Cáncer de cavidad oral y faríngeo – Población pediátrica

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyó 1 estudio con diseño OC sin emparejamiento entre grupos [Grant et al., 2015 (38)]. Las características del estudio se presentan de manera detallada en el Anexo 4. El estudio empleó RT externa con finalidad adyuvante.

Grant et al., 2015 (38) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en EE. UU. El objetivo principal fue evaluar los perfiles de toxicidad aguda y los datos dosimétricos en niños con tumores de glándulas salivales tratados con RT adyuvante basada en fotones/electrones o PT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 1996 y 2014; la mediana de seguimiento fue de 35 meses (rango 2 meses a 18 años), con una mediana de 8 años para el grupo de RT de fotones/electrones y 8 meses para el grupo de PT. La población de estudio fueron pacientes pediátricos con cáncer de glándulas salivales parotídea y submaxilar que fueron tratados bien con PT de dispersión pasiva (n=8) o IMPT (n=5) o bien con RT de fotones/electrones (n=8 tratados sobre todo con terapia con haz de electrones y n=3 con IMRT). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 13 años (rango 6 a 18) y hubo un 54 % de niñas. En el grupo comparador, la mediana de edad fue de 15 (rango 7 a 18) años y hubo un 55 % de niñas. La clasificación T del tumor en el grupo de PT fue de 10 pacientes (77 %) T1-T2 y 3 pacientes (23 %) T3-T4; en el grupo comparador, hubo 9 pacientes (82 %) T1-T2 y 2 pacientes (18 %) Tx. En el grupo intervención, se aplicó PT de dispersión pasiva o IMPT a dosis (rango) de 60 Gy (54-66) en 30 fracciones. En el grupo comparador, la dosis fue de 60 Gy (54-66) en 30 fracciones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda, dosimetría, mortalidad y progresión.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo del estudio con respecto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. El estudio tenía un riesgo de sesgo moderado-alto en cuanto a desenlaces de efectividad. La valoración de cada dominio realizada con la herramienta ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

Con respecto a seguridad, el estudio reportó resultados sobre EA agudos (dermatitis G2 y G3, disfagias G2 y G3, otitis externa G2 y G3, mucositis G2 y G3). No se reportaron resultados sobre EA crónicos y neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, el estudio reportó resultados sobre mortalidad (fallecidos entre 2 meses y 18 años) y recurrencias. No se reportaron resultados sobre calidad de vida y satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la tabla de resumen de hallazgos para los desenlaces primarios (Tabla 9).

Tabla 9. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica.

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (N PT y N comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
ND										No se halló información para este desenlace según los criterios de selección especificado en este informe.
EA crónicos graves										
ND										No se halló información para este desenlace según los criterios de selección especificados en est informe
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
Mortalidad	Entre 2 meses y 18 años (mediana 35 meses)	Grant, 2015 OC no emparejado PT de dispersión pasiva o IMPT y terapia de haz de electrones N=24 (13 y 11) Cáncer de glándulas salivales parotídea y submaxilar (T1-T4, mayoría T1-T2 y N0) Finalidad adyuvante	Moderado- alto	NA	No	Sí	0 % vs. 0 % NE	No hubo eventos	No hubo eventos	No hubo eventos en ninguno de los dos grupos tratados con PT de dispersión pasiva o IMPT o bien con terapia con haz de electrones o IMRT.  Muy baja

Tabla 9. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (N PT y N comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
ND										No se halló información para este desenlace según los criterios de selección especificados en est informe.
ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia										
1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional										
2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.										
3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.										
4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).										
5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones dife entes teniendo en cuenta las DMI.										
6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones ext emadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

No se han identificado estudios en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Cáncer de cavidad oral y faríngeo – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 9 estudios, concretamente 2 estudios con diseño OC con emparejamiento entre grupos [Yoon, 2021 (39), Blanchard, 2016 (40)] y 7 estudios con diseño OC sin emparejamiento [(Bagley, 2020 (41), Manzar, 2020 (42), Romesser, 2016 (43), Youssef, 2022 (44), Sharma, 2018 (45), Sio, 2016 (46), Zhang, 2017 (47)]. Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Los 9 estudios empleaban RT externa con finalidad curativa, definitiva o adyuvante.

Yoon et al., 2021 (39) es un estudio con diseño OC retrospectivo, con emparejamiento por puntaje de propensión para ajustar las diferencias en las características basales entre grupos, realizado en Corea. El objetivo principal fue informar sobre los resultados clínicos tempranos del tratamiento con una combinación de IMRT e IMPT en comparación con IMRT en pacientes con cáncer de orofaringe. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2016 y 2019 y la mediana (rango) del seguimiento fue de 24,7 meses (4,9-54,8). La población de estudio fueron pacientes con cáncer orofaríngeo en estadios III y mayoritariamente IV, según clasificación del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC, del inglés *American Joint Committee on Cancer*) séptima edición. La mediana de edad en la población emparejada fue de 58 años y hubo una minoría de mujeres (13,9 % en el grupo IMPT y 2,8 % en el IMRT). Los pacientes fueron tratados bien con IMPT combinada con IMRT (n=67 población inicial, n=36 emparejados) o bien con IMRT (n=81 población inicial, n=36 emparejados). Las dosis para los pacientes con volumen tumoral macroscópico, volumen clínico de alto riesgo y volumen clínico de bajo riesgo fueron, respectivamente, 66-68 Gy, 60 Gy y 36 Gy en 30 fracciones hasta enero de 2018 y 67,2 Gy, 56 Gy y 32-36 Gy en 28 fracciones a partir de febrero de 2018. Los desenlaces reportados fueron la SG, SLP y toxicidad aguda.

Blanchard et al., 2016 (40) es un estudio con diseño OC retrospectivo, con emparejamiento entre grupos, realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue informar un análisis de casos de pacientes con cáncer de orofaringe tratados con IMPT o IMRT en un solo centro entre los años 2010 y 2014. El seguimiento medio fue de 32 meses (rango de 2 a 55 meses; mediana de 33 meses para el grupo de RT basada en fotones frente a 29 meses para el grupo de PT). La población de estudio fueron pacientes con cáncer orofaríngeo tratados bien con IMPT (n=50, 84 % hombres y edad promedio de 61 años) o bien con IMRT (n=100, 86 % hombres y edad promedio de 55,5 años). En ambos grupos, el 80 % de los pacientes formaban parte del

grupo T1-T2 y el 80 % formaban parte del grupo N2-N3. El emparejamiento tuvo en cuenta el estado del marcador p16, de manera que el porcentaje de pacientes con marcador positivo, negativo, y desconocido estuvo balanceado entre grupos. La mayoría de los pacientes era p16 positivo (88 % en grupo IMPT y 87 % en grupo IMRT). A los tumores macroscópicos se les prescribió una dosis de 66 Gy para enfermedades de pequeño volumen y 70 Gy para las enfermedades más avanzadas, mientras que las regiones electivas recibieron entre 54 y 63 Gy tanto en el grupo de IMPT como en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, SLP, control locorregional, toxicidad aguda y tardía.

Bagley et al., 2020 (41) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue reportar una experiencia institucional con reirradiación en pacientes que previamente recibieron radiación orofaríngea. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 1999 y 2019. No se proporcionó información específica sobre el seguimiento, pero las variables de supervivencia se midieron al año y a los dos años. La población de estudio fueron pacientes con una mediana de edad de 65 años (rango 27 a 84). No se reportó el estadio del tumor. El marcador del VPH fue positivo en 19 % de los pacientes, negativo en el 22 % y desconocido en el resto. Hubo una minoría de mujeres (16 %). La reirradiación pudo hacerse con PT (n=3 PT de dispersión pasiva y n=11 IMPT) o con RT de fotones (n=40 con IMRT y n=15 con SBRT). En el grupo tratado con PT, la dosis mediana de la terapia inicial fue de 68 Gy (rango 45 a 75), y la dosis mediana para la reirradiación fue de 66 Gy (RBE) (rango 34 a 70) en 33 fracciones (rango 17 a 35). En el grupo tratado con IMRT, la dosis mediana de la terapia inicial fue de 66 Gy (rango 45 a 75), con una reirradiación de 66 Gy (rango 50 a 70) en 33 fracciones (rango 25 a 44). Para el grupo de SBRT, las dosis iniciales y de reirradiación fueron, respectivamente, de 70 Gy (rango 60 a 72) y 45 Gy (rango 40 a 45) en 5 fracciones. Los desenlaces comparados que se reportaron fueron el control local, control locorregional, SLP, supervivencia libre de metástasis a distancia, SG y toxicidad aguda y tardía.

Manzar et al., 2020 (42) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue presentar una experiencia institucional con respecto a resultados clínicos utilizando VMAT e IMPT para cáncer orofaríngeo. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2013 y 2018. La mediana de seguimiento fue de 30 meses para el grupo VMAT y 12 meses para IMPT. La población de estudio fueron pacientes con cáncer orofaríngeo tratados bien con IMPT (n=46) o con VMAT (n=259). La edad media fue de 61 años (rango 40 a 88) y la mayoría de los pacientes (87,5 %) fueron hombres. La distribución de pacientes según la clasificación AJCC (séptima edición) fue: X 1,3 %, I 1 %, II 2,3 %, III 7,5 %, IVA 80,3 %, IVB 5,6 %, IVC 2 %. Había un 84,6 % de pacientes con estado VPH o p16 positivo, 8,9 % negativos, y 6,6 % con estado desconocido (sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos de RT). En el

grupo tratado con IMPT, el 41,3 % de los pacientes (n=19) recibieron 60-66 Gy en 30-33 fracciones, mientras que el 58,7 % (n=27) tuvieron una dosis de 70 Gy en 35 fracciones. En el grupo tratado con VMAT, el 57,1 % de los pacientes (n=148) recibieron 60-66 Gy en 30-33 fracciones, mientras que el 42,9 % tuvieron una dosis de 70 Gy en 35 fracciones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda, calidad de vida y SG.

Romesser et al., 2016 (43) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar la dosimetría y las toxicidades agudas relacionadas con el tratamiento de PT versus IMRT en pacientes que se sometieron a irradiación ipsilateral de cabeza y cuello para cánceres de glándulas salivales mayores y carcinomas de células escamosas de la cabeza. Se incluyeron pacientes tratados entre enero del 2011 y marzo del 2014. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 8,7 meses (RIC 4,1 a 17,6). Los pacientes del grupo PT se siguieron durante menor tiempo que los pacientes del grupo IMRT ($p < 0,0001$). La población de estudio fueron pacientes con cáncer de glándula salivar o metástasis de carcinoma cutáneo de células escamosas en glándulas salivales mayores con una mediana de edad de 60,9 años (RIC 50,1 a 74,0). No se reportó ni el estadio del tumor, el estado del marcador del VPH ni el sexo. Los pacientes fueron tratados bien con PT (n=18) o bien con IMRT (n=23). Las dosis aplicadas fueron de 66 Gy (RBE) (RIC 61,2 a 66 Gy (RBE) en el grupo de PT y de 66 Gy (RBE) (RIC 66 a 66) en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda, el control locorregional, las metástasis distantes y la SG.

Youssef et al., 2022 (44) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar la toxicidad y los resultados oncológicos entre pacientes con cáncer orofaríngeo no metastásico recién diagnosticado y tratados con IMPT frente a IMRT con o sin QT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2018 y 2022 y la mediana de seguimiento para la toxicidad fue de 26 meses (RIC 17 a 36). La población de estudio fueron pacientes con cáncer orofaríngeo con una mediana de edad de 64 años (RIC 58 a 71 años) tratados bien con PT (n=58) o bien con IMRT (n=234). En el grupo tratado con IMPT, la distribución de estadio del tumor según la clasificación T fue: T1 17 %, T2 41 %, T3 29 %, T4 12 %, y según la clasificación N: N0 17 %, N1 5 %, N2A 9 %, N2B 41 %, N2C 28 %, N3 0 %. En el grupo tratado con IMRT, la distribución de estadio del tumor según la clasificación T fue: T1 21 %, T2 46 %, T3 20 %, T4 13 % y según la clasificación N: N0 7 %, N1 15 %, N2A 9 %, N2B 44 %, N2C 21 %, N3 3 %. La mayoría de los pacientes (93 %) tenían enfermedad positiva para VPH-p16 (98 % de los tratados con IMPT frente al 92 % de los tratados con IMRT), y había una minoría de mujeres (13 %). Las dosis aplicadas fueron de 70 GyE (RIC 66 a 78 GyE) en el grupo de PT y de 70 GyE (RIC 64 a 76 GyE) en el grupo de IMRT. Los

desenlaces comparativos que se reportaron fueron los eventos adversos agudos y crónicos, la ocurrencia locorregional, la SLP y la supervivencia general.

Sharma et al., 2018 (45) es un estudio con diseño observacional prospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue estudiar la asociación entre las ventajas dosimétricas y los resultados clínicos posteriores hasta los 12 meses en pacientes que reciben RT postoperatoria en el tratamiento del cáncer de orofaringe. Se incluyeron pacientes tratados entre abril de 2013 y abril de 2015. El seguimiento fue a los 3, 6 y 12 meses postradiación. La población de estudio fueron pacientes con carcinoma orofaríngeo de células escamosas tratados bien con PT con haz de barrido (n=31) o bien con VMAT (n=33). En el grupo tratado con PT, la edad promedio fue de 60 años y hubo un 13 % de mujeres. En el grupo tratado con VMAT, la edad promedio fue de 50 años y hubo un 18 % de mujeres. 87 % de los pacientes en el grupo de PT y 85 % en el grupo de VMAT estaban en estadio IVA; el resto en estadio I-III. Las dosis medianas aplicadas fueron de 61,7 Gy en el grupo de PT y de 62,6 Gy en el grupo de VMAT. Como desenlace comparativo se reportó la calidad de vida medida mediante los cuestionarios QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 y GR1X (Groningen xerostomia, work status and performance status scale-head and Neck cancer).

Sio et al., 2016 (46) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue presentar los síntomas reportados por el paciente en pacientes con cáncer de orofaringe tratados con quimio-IMPT o quimio-IMRT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2006 y 2015. El seguimiento medio para la toxicidad fue de 7,7 meses (RIC 3,97 a 22,7) para el grupo de PT frente a 2,68 meses (RIC 0,30 a 10,27) para el grupo de IMRT. La población de estudio fueron pacientes con cáncer orofaríngeo tratados bien con IMPT (n=35, 74,3 % de ellos con QT concurrente) o bien con IMRT (n=46, 23,9 % de ellos con QT concurrente). En el grupo tratado con IMPT, la edad promedio fue de $59,1 \pm 10,2$ años y hubo un 85,7 % de hombres. En el grupo tratado con IMRT, la edad promedio fue de $58,2 \pm 9,9$ años y hubo un 91,3 % de hombres. La distribución del estadio del tumor según la clasificación T en el grupo IMPT fue: T1-T2: 88,6 % de pacientes, T3-T4 11,4 %. En el grupo IMRT fue T1-T2: 60,9 %, T3-T4: 37,9 %. Un 74,3 % de pacientes en el grupo de PT eran HPV p16 positivos, mientras que en un 82,6 % de los pacientes del grupo tratado con fotones no se disponía de información sobre dicho marcador. Las dosis aplicadas fueron de 67,9 Gy (DE 4,1) en el grupo de IMPT y de 69,3 Gy (DE 2,4) en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos reportados fueron los síntomas reportados por el paciente medidos a través del cuestionario MDASI-HN para cabeza y cuello.

Zhang et al., 2017 (47) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar las dosis

mandibulares y la osteorradionecrosis en pacientes con cáncer de orofaringe después de recibir IMRT o IMPT. Se incluyeron pacientes tratados entre enero 2011 y junio 2014. La mediana de seguimiento fue de 34,6 meses para el grupo de IMPT y de 33,8 meses para el grupo de IMRT. La población de estudio fueron pacientes con cáncer orofaríngeo (en base de la lengua, amígdala y otras localizaciones) tratados con IMPT (n=50) o IMRT (n=534). En el grupo tratado con IMPT, hubo un 44 % de pacientes de 60 años o menos (56,4 % en el grupo de IMRT) y un 16 % de mujeres (13,5 % en el grupo de IMRT). La distribución de estadio del tumor según la clasificación T en el grupo IMPT fue: T1-T2 80 % de pacientes, T3-T4 20 %; en el grupo de IMRT fue: T1-T2 65 % de pacientes, T3-T4 35 %. El porcentaje de pacientes con marcador VPH positivo fue similar entre grupos (70 vs. 68,2 %). En los pacientes que recibieron QT concurrente, las dosis prescritas al tumor fueron de 70 Gy en 33 fracciones de 2,12 Gy por fracción (CTV1), 63 Gy en fracciones de 1,9 Gy (CTV2) y 57 Gy en fracciones de 1,7 Gy (CTV3). Los pacientes que solo recibieron RT, recibieron dosis de 66 Gy en 30 fracciones de 2,2 Gy (CTV1), 60 Gy en fracciones de 2,0 Gy (CTV2) y 54 Gy en fracciones de 1,8 Gy (CTV3). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron las tasas de osteorradionecrosis y las dosis mandibulares.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios en cuanto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, 2 estudios tenían un riesgo de sesgo alto (41, 44) y 3 moderado-alto (39, 43, 47) con respecto a desenlaces de seguridad y 1 estudio tenía sesgo alto (44) y 4 moderado-alto (39, 40, 42, 43) con respecto a efectividad. La valoración de cada dominio realizada con la herramienta ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, 6 de 7 estudios reportaron resultados sobre EA agudos (39-44), concretamente sobre mucositis de diferente grado (39, 43, 44) o sin especificar (42), pérdida de peso de diferente grado (39, 44), porcentaje de pérdida de peso promedio (42) o pacientes con porcentaje de pérdida de peso >20 % a los 3 meses de finalizar el tratamiento (40), necesidad de colocación de sonda gástrica en diferentes tiempos (40, 41, 43), de tipo profiláctica o reactiva (43) o sin especificar (44), xerostomía G2 o G3 (40), fatiga de diferentes grados (40, 43, 44), EA de G3 o más (41), hospitalizaciones (42) y dermatitis de G3 (43) o sin especificar (42). Cuatro de los 7 estudios reportaron resultados sobre EA crónicos o tardíos (40, 41, 44), en particular necesidad de colocación de sonda gástrica en diferentes tiempos (40, 41, 44), pérdida de peso (>20 %) después de un año de finalizar el tratamiento (40), xerostomía de diferentes grados (40, 44), fatiga G2 o G3 (40), EA de G3 o más (41), disfagia G3 o superior (44), osteoradionecrosis

de diferentes grados (44) y sin especificar (44), fibrosis crónica (44), trismo crónico (44) y linfedema crónico (44). No se reportaron resultados sobre neoplasias secundarias a la irradiación.

Con respecto a efectividad clínica, 5 de los 7 estudios (39, 40, 42-44) reportaron resultados de SG, dos al año (42, 43), uno a los 2 años (39) y dos a los 3 años (40, 44). Uno de los estudios reportó también resultados de las muertes sucedidas durante el total del seguimiento (40). Tres de los 7 estudios reportaron resultados de calidad de vida (42, 45, 46) midiendo diferentes tipos de desenlaces, según la diferencia media entre postratamiento y basal (42), según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 (45) o según el *Anderson Symptom Inventory for Head and Neck Cancer*, MDASI-HN (46). Además, 4 estudios reportaron resultados de progresión de la enfermedad (39, 40, 43, 44) midiendo diferentes tipos de desenlaces, tales como SLP sin especificar el tiempo (44), a los 2 años (39) y a los 3 años (40), recurrencia o muertes durante el total de seguimiento (40), control locorregional al año (43) y a los 3 años (40), recaídas locorregionales durante el total de seguimiento (40), a los 2 y 3 años (44), libre de metástasis distante un año después del tratamiento (43) y control distante a los 3 años (40). No se reportaron resultados de satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 10).

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA de G3 o más según CTCAE 5.0	durante el tratamiento o los 30 días posteriores	Bagley, 2020 (41) OC no emparejado PT de dispersión pasiva o IMPT e IMRT o SBRT N=69 (14 PT y 40 IMRT o 15 SBRT) Cáncer orofaríngeo recurrente o segundo tumor primario (NR) Finalidad curativa	Alto	NA	No	Si	43% vs. 60 % (vs. IMRT) NE 43% vs. 0 % (vs. SBRT) p < 0,05	0.98 (0,5 a 1,93)	429 vs. 436 por 1.000 -7 (-218 a 406)	En 1 estudio OC con un total de 69 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA de G3 o más. Diferenciando según el comparador, la PT conllevó una mayor frecuencia de EA de G3 o más durante el tratamiento o los 30 días posteriores comparado con la SBRT. Comparado con la IMRT, la PT parece resultar en menor frecuencia de dichos EA, pero se desconoce si las diferencias fueron estadísticamente significativas  Muy baja ^{1,2,4,6}

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mucositis G3 o superior según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018)	durante los 180 días posteriores a completar el tratamiento	Youssef, 2022 (44) OC no emparejado IMPT e IMRT N=116 (58 y 59) Cáncer orofaríngeo (T1-T4/N0-N3) Finalidad curativa	Alto	No	No	No	10 % vs. 13 % NE	0.81 (0,35 a 1,85)	103 vs. 128 por 1.000 -25 (-83 a 109)	En 3 estudios OC con un total de 229 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o en una menor frecuencia (1 estudio) de mucositis G3 o superior que la RT de fotones. Además, conllevó pocas o ninguna diferencia en cuanto a mucositis G3 durante los 90 días posteriores a completar el tratamiento (1 estudio). Uno de los estudios difería con respecto al tipo de cáncer (glándula salivar).
Mucositis G3 y G4 según CTCAE 4.03		Yoon, 2021 (39) OC emparejado IMRT + IMPT e IMRT con terapia sistémica concurrente N=72 (36 y 36) Cáncer orofaríngeo (III-IV) Finalidad definitiv	Moderado-alto	No	No	Sí	13,9 % vs. 41,7 % NE	0.33 (0,14 a 0,82)	139 vs. 417 por 1.000 -278 (-361 a -75)	
Mucositis G3 según CTCAE 4.0 (dermatitis, mucositis, disfagia)	durante los 90 días posteriores al inicio del tratamiento	Romesser, 2016 (43) OC no emparejado PT (no especificada) IMRT N=41 (18 y 23) Cáncer de glándula salivar o metástasis de carcinoma cutáneo de células escamosas en glándulas salivales mayores (NE) Finalidad adyuvante o definitiva según tumor	Moderado-alto	No	No	Sí	0 % vs. 8,7 % NE	0.25 (0,01 a 4.95)	26 vs. 104 por 1.000 -78 (-103 a 412)	 Muy baja 1,2,4,5

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Pérdida de peso G3 o superior según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018)	durante los 180 días posteriores a completar el tratamiento	Youssef, 2022 (44) OC no emparejado IMPT e IMRT N=116 (58 y 59) Cáncer orofaríngeo (T1-T4/N0-N3) Finalidad curativa	Alto	No	No	No	5 % vs. 12 % NE	0,43 (0.14 a 1.37)	52 vs. 120 por 1.000 -68 (-104 a 44)	En 2 estudios OC con un total de 188 pacientes, la PT conllevo pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de pérdida de peso G3 o superior durante los 180 días posteriores a completar el tratamiento que la RT de fotones.
Pérdida de peso G3		Yoon, 2021 (39) OC emparejado IMRT + IMPT e IMRT con terapia sistémica concurrente N=72 (36 y 36) Cáncer orofaríngeo (III-IV) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No	No	Sí	13,9 % vs. 27,8 % NE	0,5 (0,19 a 1.32)	139 vs. 278 por 1.000 -139 (-225 a 88)	Los estudios diferían en estadiaje T y en el comparador  Muy baja

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Dermatitis G3 según CTCAE 4.0 (dermatitis, mucositis, disfagia)	durante los 90 días posteriores al inicio del tratamiento	Romesser, 2016 (43) OC no emparejado PT (no especificada) IMRT N=41 (18 y 23) Cáncer de glándula salivar o metástasis de carcinoma cutáneo de células escamosas en glándulas salivales mayores (NE) Finalidad adyuvante o definitiva según tumor	Moderado- alto	NA	No	Sí	27,8 % vs. 34,8 % NE	0,8 (0,31 a 2,03)	278 vs. 348 por 1.000 -70 (-239 a 357)	En 1 estudio OC con un total de 41 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de dermatitis G3 durante los 90 días posteriores al inicio del tratamiento, comparado con la RT de fotones.  Muy baja ^{1,4,6}
EA crónicos o tardíos graves										
Eventos tardíos de G3 o más según CTCAE 5.0	a partir de los 30 días de finalizar e tratamiento	Bagley, 2020 (41) OC no emparejado PT de dispersión pasiva o IMPT e IMRT o SBRT N=69 (14 PT y 40 IMRT o 15 SBRT) Cáncer orofaríngeo recurrente o segundo tumor primario (NR) Finalidad curativa	Alto	NA	No	Sí	28,6 % vs. 62,5 % (vs. IMRT) NE 28,6 % vs. 20 % (vs. SBRT) NE	0.56 (0.24 a 1.34)	286 vs. 509 por 1.000 -223 (-389 a 172)	En 1 estudio OC con un total de 69 pacientes, la PT comparada con la RT de fotones (IMRT o SBRT) conllevó pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA de G3 o más a partir de los 30 días de finalizar el tratamiento  Muy baja ^{1,2,4,6}

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Disfagia G3 o superior según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018)	después de los 180 días posteriores a completar el tratamiento	Youssef, 2022 (44) OC no emparejado IMPT e IMRT N=116 (58 y 59) Cáncer orofaríngeo (T1-T4/N0-N3) Finalidad curativa	Alto	NA	No	Sí	0 % vs. 21 % NE	0,44 (0,02 a 8,1)	9 vs. 20 por 1.000 -11 (-20 a 143)	En 1 estudio OC con un total de 116 pacientes, la PT, comparada con la RT de fotones, conllevó pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de disfagia G3 o superior después de los 180 días posteriores a completar el tratamiento.  Muy baja ^{1,2,5}
Osteorradionecrosis G3-G4, según CTCAE 4.		Zhang, 2017 (47) OC no emparejado IMPT e IMRT N=584 (50 y 534) Cáncer orofaríngeo (en base de la lengua, amígdala y otras localizaciones) (T1-T4/N0-N3) Finalidad definitiv	Moderado-alto	NA	No	Sí	0 % vs. 3,2 % NE	0,3 (0,02 a 4,91)	10 vs. 33 por 1.000 -23 (-32 a 128)	En 1 estudio OC con un total de 584 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de osteorradionecrosis G3-G4 comparado con la RT de fotones.  Muy baja ^{1,6}

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICA										
Mortalidad y supervivencia global										
SG	1 año	Manzar, 2020 (42) OC no emparejado IMPT y VMAT N=75 (46 y 29) Cáncer orofaríngeo (I-IVC) Finalidad adyuvante o definitiva según tipo d tumor	Moderado- alto	No	No	Sí	92,6 % vs. 91,3 % p= 0,98	0,73 (0,23 a 2,35)	65 vs. 89 por 1.000 -24 (-69 a 119)	En 5 estudios OC con un total de 454 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG a 1 año (2 estudios), a 2 años (1 estudio) y a 3 años (2 estudios). Uno de los estudios difiera con respecto al tipo de cáncer (glándula salivar).  1,2,4,6 Muy baja
		Romesser, 2016 (43) OC no emparejado PT (no especificada) IMRT N=41 (18 y 23) Cáncer de glándula salivar o metástasis de carcinoma cutáneo de células escamosas en glándulas salivales mayores (NE) Finalidad adyuvante o definitiva según tumor	Moderado- alto	No	No	Sí	83,3 % vs. 93,3 % p= 0,083	1,92 (0,36 a 10,28)	167 vs. 87 por 1.000 80 (-56 a 807)	

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	2 años	Yoon, 2021 (39) OC emparejado IMRT + IMPT e IMRT con terapia sistémica concurrente N=72 (36 y 36) Cáncer orofaríngeo (III-IV) Finalidad definitiv	Moderado- alto	NA	No	Sí	100 vs. 92,4 % p= 0,325	0,14 (0,01 a 2,67)	14 vs. 95 por 1.000 -81 (-94 a 158)	En 5 estudios OC con un total de 454 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG a 1 año (2 estudios), a 2 años (1 estudio) y a 3 años (2 estudios). Uno de los estudios difería con respecto al tipo de cáncer (glándula salivar).  1,2,4,6 Muy baja
	3 años	Blanchard, 2016 (40) OC no emparejado IMPT e IMRT N=150 (50 y 100) Cáncer orofaríngeo (T1-T2/N2-N3) Finalidad curativa	Moderado- alto	No	No	Sí	94,3 % vs. 89,3 % HR (univariado) = 0,42 (0,09–1,91) p= 0,26	0,55 (0,16 a 1,87)	60 vs. 110 por 1.000 -50 (-92 a 95)	
		Youssef, 2022 (44) OC no emparejado IMPT e IMRT N=116 (58 y 59) Cáncer orofaríngeo (T1-T4/N0-N3) Finalidad curativa	Alto	No	No	Sí	97 % vs. 91 % p= 0,18	0,38 (0,09 a 1,59)	34 vs. 90 por 1.000 -56 (-82 a 53)	

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mortalidad	durante el total del seguimiento (mediana de 32 meses, rango 8-49)	Blanchard, 2016 (40) OC no emparejado IMPT e IMRT N=150 (50 y 100) Cáncer orofaríngeo (T1-T2/N2-N3) Finalidad curativa	Moderado- alto	NA	No	Sí	2 % vs. 10 % NE	0,4 (0,09 a 1,76)	40 vs. 100 por 1.000 -60 (-91 a 76)	En 1 estudio OC con un total de 150 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en cuanto a mortalidad durante el total del seguimiento.  1,6 Muy baja
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
SLP		Youssef, 2022 (44) OC no emparejado IMPT e IMRT N=116 (58 y 59) Cáncer orofaríngeo (T1-T4/N0-N3) Finalidad curativa	Alto	No	No	Sí	82 % vs. 85 % p= 0,62	1,15 (0,61 a 2,19)	172 vs. 150 por 1.000 22 (-59 a 177)	En 3 estudios OC con un total de 338 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SLP a tiempo indeterminado (1 estudio), a 1 año (1 estudio) y a 2 años (1 estudio).  1,2,4,6 Muy baja

Tabla 10. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SLP	2 años	Yoon, 2021 (39) OC emparejado IMRT + IMPT e IMRT con terapia sistémica concurrente N=72 (36 y 36) Cáncer orofaríngeo (III-IV) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No	No	Sí	82,4 % vs. 78,8 % p= 0,681	0,75 (0,29 a 1,94)	167 vs. 222 por 1.000 -55 (-158 a 210)	En 3 estudios OC con un total de 338 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SLP a tiempo indeterminado (1 estudio), a 1 año (1 estudio) y a 2 años (1 estudio).
	3 años	Blanchard, 2016 (40) OC no emparejado IMPT e IMRT N=150 (50 y 100) Cáncer orofaríngeo (T1-T2/N2-N3) Finalidad curativa	Moderado- alto	No	No	Sí	86,4 % vs. 85,8 % HR (univariado) = 1,02 (0,41–2,54) p= 0,96	1 (0,43 a 2,32)	140 vs. 140 por 1.000 0 (-80 a 185)	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia

- 1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional
- 2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.
- 3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.
- 4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).
- 5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones dife entes teniendo en cuenta las DMI.
- 6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones ext emadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.

Estudios en marcha

Se han identificado 3 ECA en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 5 estudios, concretamente 2 estudios con diseño OC con emparejamiento entre grupos [Chou et al., 2021 (48) y Wu et al., 2022 (49)] y 3 estudios con diseño OC no emparejados [Li et al., 2021 (50), Alterio et al., 2020 (51) y McDonald et al., 2016 (52)]. Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Tres de los 5 estudios empleaban RT externa con finalidad curativa, definitiva o adyuvante. En los otros dos, no se reportó la finalidad [Wu et al., 2022 (49) y Chou et al., 2021 (48)].

Chou et al., 2021 (48) es un estudio con diseño OC retrospectivo, con emparejamiento entre grupos, realizado en Taiwán. El objetivo principal fue investigar los resultados clínicos y morbilidad de pacientes con carcinoma nasofaríngeo tratados con IMPT en comparación con controles emparejados por puntuación de propensión tratados con VMAT. Se incluyeron 80 pacientes consecutivos tratados entre los años 2016 y 2018 con IMPT, así como 278 pacientes tratados con VMAT entre los años 2014 y 2018. Tras el emparejamiento, quedaron para análisis 80 pacientes en cada grupo. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 24,1 meses (RIC 18,2 a 34,3) para los pacientes tratados usando IMPT y de 42,2 meses (RIC 18,1 a 62,6) para los pacientes tratados con VMAT. La población de estudio fueron pacientes con una mediana de edad de 47,6 años (RIC 22,6 a 79,2) en el grupo de IMPT y 50,1 años (RIC 27,3 a 79,2) en el grupo de VMAT. Hubo un 20 y un 12,5 % de mujeres en cada grupo. La distribución de estadio del tumor según la clasificación T en el grupo PT fue: 40 % T1, 13,8 % T2, 23,8 % T3 y 22,5 % T4, mientras que en el grupo VMAT fue: 43,8 % T1, 12,5 % T2, 17,5 % T3 y 26,3 % T4. Se prescribieron dosis distintas según el volumen del tumor clínico; al volumen del tumor clínico de alto riesgo se prescribió una dosis de 69,96 Gy (RBE) en 2,12 Gy o Gy (RBE) fracciones en el grupo de PT y de 69,96 Gy en el grupo de VMAT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SLP, SG, toxicidad aguda, la necesidad de tubo nasogástrico y la pérdida de peso.

Wu et al., 2022 (49) es un estudio con diseño OC retrospectivo, con emparejamiento entre grupos, realizado en Taiwán. El objetivo principal fue evaluar la incidencia y gravedad de la enfermedad de la mucosa sinusal en pacientes con carcinoma nasofaríngeo después de IMPT, mediante el uso del sistema de estadificación Lund-Mackay en estudios seriados de imágenes por resonancia magnética, y comparar estos pacientes con aquellos tratados con VMAT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2014 y 2018, bien

con IMPT (n=53) o bien con VMAT (n=54). El seguimiento de todos los pacientes fue de un mínimo de 2 años. En el grupo tratado con IMPT, la edad promedio fue de $48,28 \pm 13,38$ años y hubo un 26,4 % de mujeres. En el grupo tratado con VMAT, la edad promedio fue de $50,31 \pm 10,36$ años y hubo un 16,6 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor en el grupo IMPT fue: I 11,3 %, II 32,1 %, III 18,9 %, IV 37,7 %, y en el grupo VMAT: I 29,3 %, II 29,6 %, III 24,1 %, IV 37 %. Las dosis aplicadas fueron dependientes del tamaño del tumor, de 69,69 Gy RBE con fracciones de 2,12 Gy RBE, hasta 54,12 Gy con fracciones de 1,64 Gy RBE en el grupo de IMPT y de 69,69 Gy con fracciones de 2,12 Gy, hasta 54,12 Gy con fracciones de 1,64 Gy en el grupo de VMAT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda y crónica.

Li et al., 2021 (50) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los efectos tóxicos y los resultados oncológicos entre pacientes con carcinoma nasofaríngeo no metastásico recién diagnosticados y tratados con IMPT o con IMRT con o sin QT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2016 y 2019. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 18,7 meses (RIC: 13,5-30) para el grupo de IMPT y 37 meses (RIC: 26-44) para el de IMRT. En el grupo tratado con PT (n=28), la edad mediana (RIQ) fue de 45,9 (42-59,6) años y hubo un 32,1 % de mujeres. En el grupo tratado con IMRT (n=49), la edad mediana fue de 49,5 (RIC: 42,6-60,9) años y hubo un 32,7 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor según la clasificación AJCC (8.^a edición) en el grupo de IMPT vs. IMRT fue: I: 14,3 % y 6,1 %; II: 14,3 % y 26,5 %; III: 39,3 % y 51 %; IVA: 32,1 % y 16,3 %. La dosis mediana fue de 70,0 Gy (RIC: 69,96-70,0) en el grupo de IMPT y de 69,96 Gy (RIC: 69,96-69,96) en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron EA agudos, EA crónicos, SG, SLP, fallo locorregional y supervivencia libre de fracaso locorregional.

Alterio et al., 2020 (51) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Italia. El objetivo principal fue comparar la toxicidad inducida por radiación y los parámetros dosimétricos en pacientes con cáncer de nasofaringe localmente avanzado y tratados, bien con IMRT seguido de refuerzo de terapia de protones o únicamente con IMRT. Se seleccionaron pacientes tratados entre los años 2012 y 2017 con IMRT y boost de PT, los cuales se compararon con una cohorte histórica de pacientes tratados únicamente con IMRT entre noviembre 2006 y febrero 2015. El seguimiento se realizó cada 3 meses los tres primeros años, cada 4-6 meses los siguientes 3 años y una vez al año después de 5 años de finalización del tratamiento. La población de estudio fue tratada bien con radiación mixta (IMRT seguida de un refuerzo de protones) (n=27) o solo con IMRT (n=17). En el grupo que recibió el refuerzo de PT, la mediana de edad fue de 49 años (rango 18 a 73), mientras que en el grupo comparador, la mediana de edad fue de 54 años (rango 35 a 76). Todos los pacientes en ambos grupos tenían tumores

en estadios III o IVA, según la clasificación AJCC 7.^a edición. El grupo que recibió radiación mixta recibió una dosis de IMRT hasta 54-60 Gy seguida de un refuerzo de PT de hasta 70-74 Gy (RBE); en el grupo comparador, la dosis fue de 70 Gy (rango 68 a 70 Gy). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SLP local, SLP, toxicidad aguda y toxicidad tardía.

McDonald et al., 2016 (52) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue evaluar la toxicidad aguda en una cohorte de pacientes que reciben RT en cabeza y cuello bien con protones o con IMRT de fotones. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2010 y 2014. El seguimiento se hizo al mes y a los tres meses después del tratamiento de radiación. La población de estudio fueron pacientes con cáncer primario nasofaríngeo, de cavidad nasal o senos paranasales tratados bien con PT (n=14) o bien con IMRT (n=26). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad mediana fue de 46,7 (rango 16 a 71) años y hubo un 21,4 % de mujeres. En el grupo tratado con RT, la edad mediana fue de 54,1 (rango 22 a 77) años y hubo un 46,2 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor según la clasificación T en el grupo PT, fue: T4 78,6 %, T3 14,3 %, T2 7,1 %, T1 0 %. En el grupo IMRT fue: T4 50 %, T3 30,8 %, T2 15,4 %, T1 3,8 %. Las dosis medianas aplicadas en el tumor primario fueron de 71,4 Gy (rango 63 a 75,6) Gy (RBE) en el grupo de PT y de 71,8 Gy (rango 66 a 76,4) Gy en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda (dependencia de la sonda gástrica, dosis de morfina y pérdida de peso).

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios con respecto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, 3 estudios tenían un riesgo de sesgo moderado-alto (48, 50, 51) en cuanto a desenlaces de seguridad. Con respecto a efectividad, 2 estudios tenían un riesgo de sesgo moderado-alto (48, 50) y otro fue clasificado como no informado (51). La valoración de cada dominio realizada con la herramienta ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, los 5 estudios reportaron resultados sobre EA agudos, concretamente sobre dermatitis G3 (48), mucositis G3 (48, 51), xerostomía G2-4 (48), colocación de sonda gástrica (48) o dependencia de la sonda gástrica (52), pérdida de peso >7 % (48), anomalías de la mucosa de los senos paranasales (49), inflamación de la mucosa nasofaríngea (49), EA de diferentes grados (50), toxicidades de la piel G1-2 (51) y uso de opioides superiores a la dosis basal (52). Tres de los 5 estudios reportaron resultados sobre EA crónicos o tardíos, concretamente anomalías de la mucosa de los senos paranasales (49), inflamación de la mucosa nasofaríngea, EA de diferentes grados (50), dependencia a gastrostomía endoscópica percutánea

(50), toxicidades G3 (51) y xerostomía (51). No se reportaron resultados sobre neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, 2 de los 5 estudios (48, 50) reportaron resultados de SG, uno a los 2 años (48) y el otro a los 3 años (50). Reportaron también resultados de las muertes durante el periodo de estudio (48) y a los 2 años (50). Además, 3 estudios reportaron resultados de progresión de la enfermedad (48, 50, 51) midiendo diferentes tipos de desenlaces, tales como SLP a los 2 años (48, 50, 51), recurrencias o muertes durante el periodo de estudio (48), SLP local a los 2 años (51), supervivencia libre de fallo locorregional (50) e incidencia acumulada de fallo locorregional a los 20 y 30 meses (50). No se reportaron resultados de calidad de vida ni satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 11).

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA G3 o superior según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018)	durante los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento	Li, 2021 (50) OC no emparejado IMPT e IMRT N=77 (28 y 49) Carcinoma nasofaríngeo no metastásico (T1-T4/N0-N3; I-IVA) Finalidad curativa	Moderado-alto	NA	No	Sí	19,7 % vs. 22,4 % OR (multivariado) = 0,21 (0,01-1,21) p=0,15	0,48 (0,15 a 1,57)	107 vs. 224 por 1.000 -117 (-191 a 128)	En 1 estudio OC con un total de 77 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en el riesgo de EA G3 o superiores agudos durante los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento. No hubo EA G4-G5 agudos durante los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento en ninguno de los dos grupos.
EA G4-G5 según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018)	durante los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento	Li, 2021 (50)	Moderado-alto	NA	No	Sí	0 vs. 0 NE	No hubo eventos	NE	 1,4 Muy baja

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Dermatitis G3 que requieran cura de heridas según CTCAE 4.03	durante el tratamiento	Chou, 2021 (48) OC emparejado IMPT y VMAT N=160 (80 y 80) Cáncer nasofaríngeo (T1-T4/N0-N3; I-IV) Finalidad: NR	Moderado- alto	NA	No	Sí	35 % vs. 7,5 % p<=0,0001	4,67 (2,04 a 10,65)	350 vs. 75 por 1.000 275 (78 a 724)	En 1 estudio OC con un total de 160 pacientes, la PT conllevó una mayor frecuencia de dermatitis G3 que requerían cura de heridas durante el tratamiento que la RT de fotones  1,5 Muy baja
Mucositis G3 según CTCAE 4.03	durante el tratamiento	Chou, 2021 (48) OC emparejado IMPT y VMAT N=160 (80 y 80) Cáncer nasofaríngeo (T1-T4/N0-N3; I-IV) Finalidad: NR	Moderado- alto	No	No	No	10 % vs. 17,5 % p=0,178	0,57 (0,25 a 1,29)	100 vs. 175 por 1.000 -75 (-131 a 50)	En 2 estudios OC con un total de 204 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones (1 estudio), o una menor frecuencia (1 estudio) de mucositis G3 durante el tratamiento. Los estudios diferían con respecto al comparador, en estadios T y en uno de ellos la PT fue administrada como <i>boost</i> .  1,4 Muy baja

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
		Alterio, 2020 (51) OC no emparejado IMRT con refuerzo de terapia de fotones (boost de PT) e IMRT N=44 (27 y 17) Cáncer nasofaríngeo localmente avanzado (T3- T4/N0-N3/M0; III-IVA) Finalidad curativa, como <i>boost</i>	*Moderado- alto	No	No	Sí	11,1 % vs. 76,4 % NE	0,15 (0,05 a 0,44)	111 vs. 765 por 1.000 -654 (-728 a -432)	En 2 estudios OC con un total de 204 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones (1 estudio), o una menor frecuencia (1 estudio) de mucositis G3 durante el tratamiento. Los estudios diferían con respecto al comparador, en estadiaje T y en uno de ellos la PT fue administrada como <i>boost</i> .  1,4 Muy baja

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA crónicos o tardíos graves										
EA G3 o superior según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018)	después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento	Li, 2021 (50) OC no emparejado IMPT e IMRT N=77 (28 y 49) Carcinoma nasofaríngeo no metastásico (T1-T4/N0-N3; I-IVA) Finalidad curativa	Moderado-alto	No	No	Sí	3,8 % vs. 16,3 % OR = 0,21 (0,01-1,21) p=0,15	0,24 (0,03 a 1,78)	38 vs. 163 por 1.000 -125 (-158 a 128)	En 2 estudios OC con un total de 121 pacientes, hubo pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA G3 después de los 90 días posteriores al tratamiento (1 estudio), no hubo EA G4-G5 después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento (1 estudio), no hubo EA G4-G5 después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento (1 estudio), y tampoco toxicidades G3 desde los 3 meses hasta los 2 años (1 estudio). Los estudios diferían en cuanto al comparador, en estadiaje T y en uno de ellos la PT fue administrada como <i>boost</i> .  1,4,6 Muy baja

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA G4-G5 según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018)	después de los 90 días posteriores a la finalizació del tratamiento	Li, 2021 (50) (ver arriba)	Moderado- alto	No	No	Sí	0 % vs. 0 % NE	No hubo eventos	NE	En 2 estudios OC con un total de 121 pacientes, hubo pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA G3 después de los 90 días posteriores al tratamiento (1 estudio), no hubo EA G4-G5 después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamient (1 estudio), no hubo EA G4-G5 después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamient (1 estudio), y tampoco toxicidades G3 desde los 3 meses hasta los 2 años (1 estudio). Los estudios diferían en cuanto al comparador, en estadiaje T y en uno de ellos la PT fue administrada como <i>boost</i>. 1,4,6 Muy baja

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Toxicidades G3 según CTCAE 4.03	de los 3 meses a los 2 años	Alterio, 2020 (51) OC no emparejado IMRT con refuerzo de terapia de fotones (boost de PT) e IMRT N=44 (27 y 17) Cáncer nasofaríngeo localmente avanzado (T3-T4/ N0-N3/M0; III-IVA) Finalidad curativa, como boost	Moderado- alto	No	No	Sí	0 % vs. 0 % NE	No hubo eventos	NE	En 2 estudios OC con un total de 121 pacientes, hubo pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA G3 después de los 90 días posteriores al tratamiento (1 estudio), no hubo EA G4-G5 después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamient (1 estudio), no hubo EA G4-G5 después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamient (1 estudio), y tampoco toxicidades G3 desde los 3 meses hasta los 2 años (1 estudio). Los estudios diferían en cuanto al comparador, en estadíaje T y en uno de ellos la PT fue administrada como <i>boost</i>. 1,4,6 Muy baja

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICA										
Mortalidad y supervivencia global										
SG	2 años	Chou, 2021 (48) OC emparejado IMPT y VMAT N=160 (80 y 80) Cáncer nasofaríngeo (T1-T4/N0-N3; I-IV) Finalidad: NR	Moderado- alto	No	No	Sí	100 % vs. 89,5 % NE	0,06 (0 a 1)	6 vs. 105 por 1.000 -99 (-105 a 0)	En 2 estudios OC con un total de 204 pacientes, la PT tendió a una mayor SG a los 2 años que la RT de fotones (1 estudio), mientras que se hallaron pocas o ninguna diferencia a los 3 años (1 estudio).  1,4,5,6
	3 años	Li, 2021 (50) OC no emparejado IMPT e IMRT N=77 (28 y 49) Carcinoma nasofaríngeo no metastásico (T1-T4/N0-N3; I-IVA) Finalidad curativa	Moderado- alto	No	No	Sí	100 % (100-100 %) vs. 94,1 % (83,6-100 %) p=0,42	0,33 (0,01 a 7,8)	20 vs. 60 por 1.000 -40 (-59 a 408)	Muy baja

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mortalidad	durante el periodo de estudio (mediana de 24,1 meses para intervención y de 42,2 para comparador)	Chou, 2021 (48) OC emparejado IMPT y VMAT N=160 (80 y 80) Cáncer nasofaríngeo (T1-T4/N0-N3; I-IV) Finalidad: NR	Moderado- alto	No	No	Sí	0 vs. 9 NE	0.05 (0 a 0.89)	6 vs. 117 por 1.000 -111 (-117 a -13)	En 2 estudios OC con un total de 237 pacientes, la PT conllevó una menor mortalidad que la RT de fotones (1 estudio), o no hubo eventos hasta los 2 años (1 estudio). Los estudios diferían con respecto al comparador.  Muy baja ^{1,4,5}
	2 años	Li, 2021 (50) OC no emparejado IMPT e IMRT N=77 (28 y 49) Carcinoma nasofaríngeo no metastásico (T1-T4/N0-N3; I-IVA) Finalidad curativa	Moderado- alto	No	No	Sí	0 % vs. 0 % NE	No hubo eventos	NE	

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Progresión: supervivencia libre de progresión										
SLP	2 años	Chou, 2021 (48) OC emparejado IMPT y VMAT N=160 (80 y 80) Cáncer nasofaríngeo (T1-T4/N0-N3; I-IV) Finalidad: NR	Moderado-alto	No	No	Sí	94,4 % vs. 83,7 % OR (univariado) = 0,372 (0,122-1,133) p=0,082	0,31 (0,1 a 0,9)	50 vs. 162 por 1.000 -112 (-145 a -15)	En 3 estudios OC con un total de 281 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SLP a los 2 años. Los estudios diferían en cuanto al estadiaje T (más localmente avanzado) y que en 1 estudio la PT fue administrada como <i>boost</i> .  1,4,5,6 Muy baja
		Li, 2021 (50) OC no emparejado IMPT e IMRT N=77 (28 y 49) Carcinoma nasofaríngeo no metastásico (T1-T4/N0-N3; I-IVA) Finalidad curativa	Moderado-alto	No	No	Sí	95,7 % (87,7 %-100 %) vs. 76,7 % (60,7 %-97 %) HR = 0,31 (0,07-1,47) p=0,14	0,17 (0,02 a 1,28)	42 vs. 250 por 1.000 -208 (-245 a 70)	

Tabla 11. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SLP	2 años	Alterio, 2020 (51) OC no emparejado IMRT con refuerzo de terapia de fotones (boost de PT) e IMRT N=44 (27 y 17) Cáncer nasofaríngeo localmente avanzado (T3-T4/ N0-N3/M0; III-IVA) Finalidad curativa, como boost	NI	No	No	Sí	76 % vs. 69 % NE	0,74 (0,27 a 2,03)	231 vs. 312 por 1.000 -81 (-228 a 322)	En 3 estudios OC con un total de 281 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SLP a los 2 años. Los estudios diferían en cuanto al estadiaje T (más localmente avanzado) y que en 1 estudio la PT fue administrada como <i>boost</i> .  Muy baja

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia

1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional

2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.

3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.

4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total)

5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones diferentes teniendo en cuenta las DMI.

6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones extremadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.

Estudios en marcha

Se ha identificado 1 ECA en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

V.1.2.2 Sistema nervioso central

Gliomas, glioblastomas y gliosarcomas – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 5 estudios, concretamente 1 ECA [Brown et al., 2021 (53)], 3 estudios con diseño OC con emparejamiento entre grupos [Adeberg et al., 2017 (54), Matsuda et al., 2023 (55) y Jhaveri et al., 2018 (56)] y 1 estudio con diseño OC no emparejado [Ritterbusch et al., 2021 (57)]. Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Los 5 estudios empleaban RT externa con finalidad curativa, definitiva o adyuvante.

Brown et al., 2021 (53) es un estudio de fase II con diseño ECA, realizado en los EE. UU. (número de registro en ClinicalTrials.gov: NCT01854554). El objetivo principal fue evaluar prospectivamente el beneficio cognitivo potencial de la PT en comparación con la IMRT en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado. Los pacientes entraron en el estudio entre los años 2013 y 2016. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 48,7 meses (rango de 7,1 a 66,7). La población de estudio fueron pacientes con glioblastoma o gliosarcoma (grado IV según clasificación OMS) tratados bien con IMPT o PT de dispersión pasiva (n=26) o bien con IMRT (n=41). En el grupo tratado con PT, la edad promedio en el diagnóstico fue de $55,2 \pm 11$ años y hubo un 42,3 % de mujeres. En el grupo tratado con RT, la edad promedio en el diagnóstico fue de $52,1 \pm 13,9$ años y hubo un 48,8 % de mujeres. Las dosis se definieron en función del volumen del tumor (50 Gy con sobreimpresión hasta 60 Gy en 30 fracciones). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron el tiempo hasta fallo cognitivo, toxicidad aguda, SG, SLP y calidad de vida.

Adeberg et al., 2017 (54) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Alemania. El objetivo principal fue demostrar la seguridad y eficacia de la RT de protones como refuerzo secuencial en pacientes con gliomas de alto grado. Se incluyeron pacientes secuenciales tratados con PT de refuerzo (boost) tras quimiorradiación entre los años octubre 2011 y octubre 2015. Estos pacientes se emparejaron con el mismo número de pacientes que recibieron RT basada en fotones en el mismo periodo de tiempo. La mediana de seguimiento fue de 15 meses. La población de estudio fueron pacientes con glioma de alto grado tratados bien con boost de protones tras quimiorradiación con fotones (n=66) o únicamente con RT basada en fotones (n=66). En el grupo tratado con RT con boost de protones, la edad promedio (rango) fue de 57,9 (20,0–77,0) años y hubo un

36,4 % de mujeres. En el grupo tratado con RT fotones, la edad promedio (rango) fue de 57,9 (21,6– 77,9) años y hubo un 42,4 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor no fue reportada. En el grupo de PT, la RT de fotones fue aplicada a una dosis de 50.0 Gy (50.0–50.4 Gy) en fracciones de 2.0 Gy (1.8–2.0 Gy) y el boost de PT a 10 Gy (RBE) en fracciones de 2.0 Gy (RBE). En el grupo de RT de fotones, la dosis fue de 60,0 Gy (59,4–60,0 Gy) en fracciones de 2,0 Gy (1,8–2,0 Gy). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, SLP, EA agudos y pseudoprogresión.

Matsuda et al., 2023 (55) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Japón. El objetivo principal fue comparar los resultados de supervivencia y toxicidad de la PT en dosis altas con los de la RT de fotones, utilizando cohortes emparejadas por puntuación de propensión. Se incluyeron pacientes tratados con radiación entre enero 2010 y junio 2020. El seguimiento no se reportó, pero se calcula supervivencia hasta los 139 meses. La población de estudio fueron pacientes con glioblastoma. En el grupo tratado con PT, la edad promedio (DS) fue de 57,6 (12,3) años y hubo un 42,3 % de mujeres. En el grupo tratado con RT de fotones, la edad promedio (DS) fue de 54,3 (14,3) años y hubo un 26,9 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor no se reportó. Las intervenciones fueron PT con haz de barrido de alta dosis (n=26 tras emparejamiento, 96.6 Gy (RBE) en 56 fracciones) y RT de fotones (n=26 tras emparejamiento, 60 Gy en 30 fracciones de 2.0 Gy, 5 veces a la semana). Ambas intervenciones se combinaron con cirugía previa y quimioterapia. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, la SLP y la toxicidad.

Jhaveri et al., 2018 (56) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue investigar el impacto de la PT en la SG y evaluar las tendencias de uso de la PT para pacientes con gliomas en la base de datos nacional sobre el cáncer. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2004 y 2013 y la mediana de seguimiento fue de 62,1 meses (62,3 para RT de fotones y 50,3 para PT). La población de estudio fueron pacientes con gliomas grado I-IV. Para el análisis, se aplicó un emparejamiento de los pacientes por puntaje de propensión. En la muestra analizada, la mediana de edad era de $49,4 \pm 14,51$ y $49,4 \pm 0,88$ años en el grupo tratado con PT y con RT de fotones, respectivamente. Hubo un 26,69 % de pacientes con tumores de bajo grado y un 73,31 % con tumores de alto grado, y un 40,43 % de mujeres. Las intervenciones fueron PT con haz de barrido (n=161 tras emparejamiento) y RT de fotones (n=161 tras emparejamiento) a dosis mediana de 60 Gy. En ambos grupos, el tratamiento radioterápico pudo combinarse con cirugía y QT. Como desenlace comparativo se reportó la SG.

Ritterbusch et al., 2021 (57) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue investigar si existen diferencias en los cambios observados en imágenes de resonancia magnética tras el tratamiento con PT comparado con RT de fotones. Se

incluyeron pacientes tratados entre los años 2014 y 2019. El seguimiento no fue reportado, pero se mencionó un seguimiento hasta los 57 meses. La población de estudio fueron pacientes con oligodendroglioma o astrocitoma de grado II o III tratados bien con PT (escaneo uniforme o escaneo de haz de lápiz), n=57 o bien con RT de fotones, n=43. En el grupo tratado con PT, la edad promedio fue de 46,7 años y hubo un 49 % de mujeres, mientras que en el grupo tratado con RT de fotones, la edad promedio fue de 47,7 años, y hubo un 40 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor según la clasificación OMS fue: 21 % grado II y 36 % grado III en el grupo PT y 12 % grado II y 31 % grado III el grupo de RT de fotones. En el grupo de PT, se aplicó una dosis mediana de 53,92 Gy (RBE) (rango 41,96-59,99); no se reportó la dosis en el grupo de RT de fotones. Los desenlaces comparativos reportados fueron la SG y la pseudoprogresión.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios en cuanto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, 2 estudios tenían un riesgo de sesgo moderado-alto (54,55) y 1 estudio tenía un riesgo de sesgo alto (53) con respecto a desenlace de seguridad. En cuanto a efectividad, 3 estudios tenían un riesgo de sesgo moderado-alto (54-56) y 2 estudios tenían un riesgo de sesgo alto (53,57). La valoración de cada dominio realizada con las herramientas RoB 2 y ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, 3 de los 5 estudios reportaron resultados sobre EA agudos (53-55), concretamente sobre EA totales G2, G3 y G3-G4 (53-55) y dermatitis de radiación G1-G2 (55). Un estudio reportó EA totales G1-G2 y G3 crónicos o tardíos (55). No se reportaron neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, los 5 estudios (53-57) reportaron resultados de SG, y al año, a los 2 y 5 años. Además, 1 estudio (53) reportó resultados de calidad de vida mediante el cuestionario EORTC QOL a los 6 meses. Tres estudios (53-55) reportaron resultados de SLP, tiempo hasta el primer fallo cognitivo (53) y fallo local, fallo distante y diseminación (55). No se reportaron resultados de satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 12).

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta.

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA G3-G4 según CTCAE v.4.0		Brown, 2021 ECA IMPT o PT de dispersión pasiva e IMRT N = 67 (26 y 41) Glioblastoma o gliosarcoma (IV) Finalidad curativa	Alto	NA	No	Sí	2 (7,7 %) vs. 6 (14,6 %) NE	0,53 (0,11 a 2,41)	77 vs. 146 por 1.000 -69 (-129 a 207)	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA G3-G4 agudos entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4,5} Muy baja En 2 estudios OC con un total de 184 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre los grupos de PT y RT de fotones con respecto a EA G3 agudos (1 estudio) o no hubo eventos (1 estudio). Los estudios diferían con respecto a intervención (1 aplicada como boost) y finalidad (adyuvante vs. curativa)  ^{1,2,4,5} Muy baja
EA G3 según CTCAE v.4.03		Adeberg, 2017 OC emparejado Boost de protones tras quimiorradiación con fotones y RT con fotones N=132 (66 y 66) Glioma de alto grado Finalidad curativa	Moderado- alto	No valorable	No	No	0 (0 %) vs. 5 (7,6 %) p<0,1	0,09 (0,01 a 1,61)	7 vs. 82 por 1.000 -75 (-82 a 50)	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA G3-G4 agudos entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4,5} Muy baja En 2 estudios OC con un total de 184 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre los grupos de PT y RT de fotones con respecto a EA G3 agudos (1 estudio) o no hubo eventos (1 estudio). Los estudios diferían con respecto a intervención (1 aplicada como boost) y finalidad (adyuvante vs. curativa)  ^{1,2,4,5} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estado) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA G3 según CTCAE v5.0		Matsuda, 2023 OC emparejado PT con haz de barrido de alta dosis y RT de fotones N= 52 (26 y 26) Glioblastoma (NR) Finalidad adyuvante (postoperatoria)	Moderado-alto	No valorable	No	Sí	0 (0 %) vs. 0 (0 %) NA	No hubo eventos	No hubo eventos	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA G3-G4 agudos entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4,5} Muy baja En 2 estudios OC con un total de 184 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre los grupos de PT y RT de fotones con respecto a EA G3 agudos (1 estudio) o no hubo eventos (1 estudio). Los estudios diferían con respecto a intervención (1 aplicada como boost) y finalidad (adyuvante vs. curativa)  ^{1,2,4,5} Muy baja
EEA crónicos graves										
EA G3 (solo incluye necrosis de radiación) según CTCAE v5.0		Matsuda, 2023 OC emparejado PT con haz de barrido de alta dosis y RT de fotones N= 52 (26 y 26) Glioblastoma (NR) Finalidad adyuvante	Moderado-alto	NA	No	Sí	2 (7,7 %) vs. 0 (0 %) NE	5 (0,25 a 99,34)	93 vs. 19 por 1.000 74 (-14 a 1.821)	En 1 estudio OC con un total de 52 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA G3 crónicos o tardíos entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{1,4,5} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICA										
Mortalidad y supervivencia global										
Mediana de tiempo de SG		Brown, 2021 ECA IMPT o PT de dispersión pasiva e IMRT N = 67 (26 y 41) Glioblastoma o gliosarcoma (IV) Finalidad curativa	Alto	NA	No	Sí	24,5 vs. 21,2 meses HR=0,86 [0,49-1,50] p=0,60	NE	NE	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y otro en el tipo/estadiaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mediana de tiempo de SG		Adeberg, 2017 OC emparejado Boost de protones tras quimiorradiación con fotones y RT con fotones N=132 (66 y 66) Glioma de alto grado Finalidad curativa	Moderado- alto	No valorable	No	No	20,9 (rango, 3-53) vs. 19,1 (4-41) meses p=0,125	NE	NE	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y otro en el tipo/estadiaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mediana de tiempo de SG		Jhaveri, 2018 OC emparejado PT con haz de barrido y RT de fotones (IMRT, 3D-CRT, otras) N= 49575 (170 y 49405) Gliomas (I-IV) Finalidad curativa	Moderado- alto	No valorable	No	No	45,9 vs. 29,7 meses p=0,009 Resultados del análisis (Kaplan- Meier) ajustado con propensity score weighting	NE	NE	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y otro en el tipo/estadiaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estado) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mediana de tiempo de SG		Matsuda, 2023 OC emparejado PT con haz de barrido de alta dosis y RT de fotones N= 52 (26 y 26) Glioblastoma (NR) Finalidad adyuvante	Moderado- alto	No valorable	No	Sí	28,3 [IC 95 %, 24,3-32,3] vs. 21,2 [IC 95 %, 14,2-28,3] meses p=0,013	NE	NE	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y otro en el tipo/estadiaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	1 año	Adeberg, 2017 (ver arriba)	Moderado-alto	No valorable	No	Sí	45 (75 %) vs. 56 (85 %) NE	2.1 (1,07 a 4,11)	318 vs. 152 por 1.000 166 (11 a 471)	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y ot o en el tipo/estadiaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	5 años	Matsuda, 2023 (ver arriba)	Moderado-alto	No valorable	No	Sí	96,2 % y 72,0 % p=0,013	0,14 (0,02 a 1,08)	38 vs. 269 por 1.000 -231 (-264 a 22)	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y ot o en el tipo/estadiaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	2 años	Matsuda, 2023 (ver arriba)	Moderado- alto	No valorable	No	Sí	65,4 % y 28,7 % p=0,013	0,47 (0,27 a 0,84)	346 vs. 731 por 1.000 -385 (-537 a -114)	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y ot o en el tipo/estadiaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	5 años	Jhaveri, 2018 (ver arriba)	Moderado- alto	No valorable	No	Sí	46,1 % vs. 35,5 % p=0,009 HR=0.47 [IC 95 %, 0.38–0.58] p <0.001 (referencia comparador) Resultados del análisis univariado	0,84 (0,7 a 1)	540 vs. 646 por 1.000 -106 (-196 a 3)	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y otro en el tipo/estadiaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	Tiempo máximo de seguimiento: 57 meses	Ritterbusch, 2021 OC no emparejado PT (escaneo uniforme o escaneo de haz de lápiz) y RT de fotones N = 100 (57 y 43) Oligodendroglioma o astrocitoma (II-III) Finalidad: NR	Alto	No valorable	No	No	NR p=0,58	NE	NE	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia con respecto a la mediana de tiempo de SG entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 3 estudios OC con un total de 49.759 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SG (1 estudio), o en pocas o ninguna diferencia (1 estudio), comparado con la RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost) y otro estudio en cuanto a la finalidad (adyuvante) En 4 estudios OC con un total de 49.859 pacientes, se hallaron resultados diferentes con respecto a la SG en diferentes tiempos. La PT, comparado con la RT de fotones, conllevó una mayor SG a 1, 2 y 5 años (2 estudios), en una menor SG a 1 año (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a SG a los 57 meses (1 estudio). Un estudio difería en cuanto a la intervención (boost), otro con respecto a finalidad (adyuvante) y otro en el tipo/estadaje de tumor (oligodendroglioma o astrocitoma).  ^{1,2,4,5,6} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
Mediana del tiempo de SLP		Brown, 2021 ECA IMPT o PT de dispersión pasiva e IMRT N = 66 (26 y 40) Glioblastoma o gliosarcoma grado IV (según clasificación OMS Finalidad curativa	Alto	NA	No	Sí	6,6 vs. 8,9 meses HR=0,74 [0,44-1,23] p=0,24	NE	NE	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a la mediana de tiempo de SLP entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 2 estudios OC con un total de 184 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en cuanto a mediana de tiempo de SLP (1 estudio) o una mayor mediana de tiempo de SLP (1 estudio). Un estudio difería con respecto a intervención (boost) y otro en cuanto a finalidad (adyuvante)
SLP		Adeberg, 2017 OC emparejado Boost de protones tras quimiorradiación con fotones y RT con fotones N=132 (66 y 66) Glioma de alto grado Finalidad curativa	Moderado-alto	No valorable	No	No	8,8 (rango, 2-32) vs. 7,2 (2-39) p=0,43	NE	NE	 ^{1,4} Muy baja

Tabla 12. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SLP		Matsuda, 2023 OC emparejado PT con haz de barrido de alta dosis y RT de fotones N= 52 (26 y 26) Glioblastoma. Estadio del tumor NR. Finalidad adyuvante	Moderado-alto	No valorable	No	Sí	12,2 [IC 95 %, 9,3-15,1] vs. 8,4 [IC 95 %, 4,1-12,7] p=0,029	NE	NE	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en cuanto a la mediana de tiempo de SLP entre los grupos de PT y RT de fotones.  ^{2,4} Baja En 2 estudios OC con un total de 184 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en cuanto a mediana de tiempo de SLP (1 estudio) o una mayor mediana de tiempo de SLP (1 estudio). Un estudio difería con respecto a intervención (boost) y otro en cuanto a finalidad (adyuvante)  ^{1,4} Muy baja

ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia

- 1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional
- 2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.
- 3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.
- 4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).
- 5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones dife entes teniendo en cuenta las DMI.
- 6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones ext emadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.

Estudios en marcha

Se han identificado 7 ECA y 1 estudio OC en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Meduloblastoma – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyó 1 estudio con diseño OC sin emparejamiento entre grupos [Brown et al., 2013 (58)]. Las características del estudio se presentan de manera detallada en el Anexo 4. El estudio empleó la RT externa con finalidad adyuvante.

El estudio de Brown, 2013 (58) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar la eficacia y la toxicidad aguda de la irradiación craneoespinal con protones o con fotones en pacientes adultos con meduloblastoma. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2003 y 2011. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 26,3 meses (rango de 11 a 63) en el grupo PT y de 57,1 meses (rango de 4 a 103), para el grupo RT de fotones. La población de estudio fueron pacientes con meduloblastoma tratados bien con PT craneoespinal (n=19) o con RT basada en fotones craneoespinal (n=21). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 29,9 años (rango de 16,9 a 49,9) y hubo un 26 % de mujeres; en el grupo tratado con RT basada en fotones, la mediana de edad fue de 32,7 años (rango de 16,6 a 60,4) y hubo un 43 % de mujeres. No se reportó el estadio del tumor. En relación con las dosis prescritas, en el grupo de PT y RT de fotones, respectivamente, hubo un 32 % y 19 % de pacientes con 23,4-26 Gy, 21 % y 38 % de pacientes con 30 Gy y 47 % y 43 % de pacientes con 36-40 Gy. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, SLP y toxicidad hematológica.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo del estudio con respecto a desenlaces primarios solo para efectividad al no disponer de evidencia sobre desenlaces primarios para seguridad. En esta indicación, el único estudio tenía un riesgo alto en cuanto a efectividad. La valoración de cada dominio, así como su justificación y la valoración global se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, el estudio reportó resultados sobre EA agudos, concretamente sobre náusea/vómitos, dermatitis y pérdida de peso >5 % (58). No se reportaron resultados sobre neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, el estudio reportó resultados sobre SG a los 2 años. Además, el estudio reportó resultados de progresión de la

enfermedad, midiendo diferentes tipos de desenlaces, tales el desenlace SLP a los 2 años y fallo locorregional (58). No se reportaron resultados sobre calidad de vida y satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 13)

Tabla 13. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para meduloblastoma en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA agudos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.
EA crónicos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA crónicos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICA										
Mortalidad y supervivencia global										
SG	2 años	Brown, 2013 (58) OC no emparejado PT craneoespinal y RT basada en fotones craneoespinal N = 40 (19 y 21) Meduloblastoma (NR) Finalidad adyuvante	Alto	NA	No	Sí	94 % y 90 % NE	0,55 (0,05 a 5,62)	53 vs. 95 por 1.000 -42 (-90 a 440)	En 1 estudio con un total de 40 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y RT de fotones en la SG a los 2 años.  Muy baja ^{1,2,4,6}

Tabla 13. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para meduloblastoma en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Progresión: supervivencia libre de progresión										
SLP	2 años	Brown, 2013 (58) (ver arriba)	Alto	NA	No	Sí	94 y 85 % NE	0,37 (0,04 a 3,25)	53 vs. 143 por 1.000 -90 (-137 a 321)	En 1 estudio con un total de 40 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y RT de fotones en la SLP a los 2 años.  Muy baja ^{1,2,4,6}
ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia										
1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional										
2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.										
3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.										
4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).										
5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones dife entes teniendo en cuenta las DMI.										
6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones ext emadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

No se han identificado estudios en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Neuroma acústico o schwannoma vestibular – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyó 1 estudio con diseño OC sin emparejamiento entre grupos [Kuchler et al., 2022 (59)]. Las características del estudio se presentan de manera detallada en el Anexo 4. El estudio no informó sobre la finalidad con la que empleó la RT externa.

Kuchler et al., 2022 (59) es un estudio con diseño OC prospectivo retrospectivo sin emparejamiento realizado en Alemania. El objetivo principal fue evaluar las diferencias en el control tumoral, los síntomas y la calidad de vida en pacientes con schwannoma vestibular después de la radiocirugía estereotáctica de una sola fracción o hipofraccionada, RT fraccionada o PT fraccionada. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2007 y 2019. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 38 meses (RIC 21-78). La población de estudio fueron pacientes con Neuroma acústico o schwannoma vestibular tratados bien con PT fraccionada (n=25) o bien con radiocirugía estereotáctica, RT estereotáctica hipofraccionada (n=149) y RT fraccionada (n=87). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad y rango intercuartílico (RIC) fue de 56 (40-66) años y hubo un 52 % de mujeres. En el grupo tratado con RT de fotones (estereotáctica o hipofraccionada y fraccionada, respectivamente), las medianas de edad (RIC) fueron de 59 (52-72) años y 58 años (44-49) y hubo un 50 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor según la clasificación T en el grupo PT vs. RT fue: T1 0 % vs. 28,8 %, T2 4 % vs. 28 %, T3a 0 % vs. 11,4 %, T3b 16 % vs. 14,4 %, T4a 80 % vs. 16,5 % y T4b 0 % vs. 0,4 %. En el grupo PT, la dosis mediana fue de 54 Gy (IQR: 54–57,6 Gy) usando dosis medias de 1,8 Gy (RBE) [RIC 1,8–2,0 Gy (RBE)], con una mediana de fracciones de 30 (IQR: 27–32). Los pacientes tratados con radiocirugía o RT hipofraccionada recibieron una dosis mediana de 12 Gy, mientras que a aquellos tratados con RT fraccionada se les prescribió una dosis de 57,6 Gy (RIC 57,0–57,6 Gy), que se aplicó en dosis de 1,8 Gy [1,8-2,0 Gy (RBE)]. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron el control local, calidad de vida y sintomatología.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo del estudio únicamente con respecto a desenlaces primarios para seguridad, al no disponer de evidencia sobre desenlaces primarios para efectividad. En esta indicación, el único estudio incluido tenía un riesgo de sesgo no informado en cuanto a desenlaces de seguridad (59). La valoración de cada dominio realizada con la herramienta ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, el único estudio incluido (59) reportó resultados sobre EA agudos, concretamente sobre aparición de tinnitus, toxicidad del nervio facial y del nervio trigeminal. Se reportaron también EA crónicos o tardíos a los 60 meses, concretamente sobre deterioro auditivo clases I-II y III-IV según Gardners-Robertson. No se reportaron resultados sobre neoplasias secundarias a irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, el único estudio incluido (59) reportó resultados de progresión de la enfermedad, midiendo el control local durante todo el seguimiento y resultados de calidad de vida, concretamente reducción de la calidad de vida y condición general después de la RT, según Heidelberg SYQOL Inventory. No se reportaron resultados de calidad de vida ni satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 14).

Tabla 14. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para neuroma acústico o schwannoma vestibular en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA agudos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.
EA crónicos o tardíos graves										
Deterioro auditivo, según Gardner-Robertson (clases III-IV)	A los 60 meses	Küchler, 2022 (59) OC no emparejado PT fraccionada vs. Radiocirugía estereotáctica (SRS), RT esterotáctica hipofraccionada (HFSRT) y RT fraccionada (FRT) N=261 (25 y 236) Neuroma acústico o schwannoma vestibular (T1-T4b) Finalidad:NR	NI	NA	No	Sí	16,7 % vs. 3,6 % (SRS+HFSRT) vs. 17,8 % (FRT)	1.8 (0,67 a 4,82)	160 vs. 89 por 1.000 71 (-29 a 340)	En 1 estudio con un total de 261 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en el deterioro auditivo según Gardner-Robertson (clases III-IV).  1,5 Muy baja

Tabla 14. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para neuroma acústico o schwannoma vestibular en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
ND										No se halló evidencia sobre mortalidad o SG de la PT en comparación con la RT de fotones.
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
ND										No se halló evidencia sobre SLP de la PT en comparación con la RT de fotones.
ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia										
1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional										
2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.										
3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.										
4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total)										
5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones diferentes teniendo en cuenta las DMI.										
6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones extremadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

Se ha identificado 1 estudio OC en marcha para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Metástasis leptomeníngea cerebral – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyó 1 estudio con diseño ECA [Yang et al., 2022 (60)]. Las características del estudio se presentan de manera detallada en el Anexo 4. El estudio empleó la RT externa con finalidad paliativa.

Yang et al., 2022 (60) es un estudio con diseño ECA realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue investigar si la irradiación craneoespinal de protones que abarca todo el SNC daría como resultado una SLP del SNC superior en comparación con la RT de fotones localizada. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2020 y 2021. La mediana de seguimiento fue de 9,3 meses (rango de 0 a 18,9 meses). La población de estudio fueron pacientes con metástasis leptomeníngea de origen CPCNP y cáncer de mama tratados bien con PT hipofraccionada por haz en lápiz craneoespinal (n=42) o con RT basada en fotones localizada (n=21). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 57 años (rango de 37 a 79) y hubo un 81 % de mujeres. En el grupo tratado con RT, la mediana de edad fue de 61 años (rango de 31 a 75) y hubo un 86 % de mujeres. La dosis prescrita fue de 3 Gy en 10 fracciones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SLP del SNC, la SG, y los EA relacionados con el tratamiento.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo del estudio con respecto a desenlaces primarios para seguridad y eficacia. En esta indicación, el único estudio tenía un riesgo alto tanto en cuanto a seguridad como de eficacia (60). La valoración de cada dominio, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y eficacia

En cuanto a seguridad, el estudio (60) reportó resultados sobre EA agudos durante el tratamiento, concretamente sobre linfopenia G3 y G4, anemia G1 y G2 y Aes G3 y G3. No se reportaron resultados sobre EA crónicos y neoplasias secundarias a la irradiación.

Con respecto a eficacia, el estudio (60) reportó resultados sobre SG. En relación con la progresión de la enfermedad, se reportaron resultados midiendo diferentes tipos de desenlaces, tales como progresión del SNC a los 3 y 6 meses y SLP del SNC. No se reportaron resultados sobre calidad de vida ni satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 15).

Tabla 15. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para metástasis leptomeníngea en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA G3 y G4	Durante el tratamiento	Yang, 2022 (60) ECA PT hipofraccionada por haz en lápiz y RT basada en fotones (no específica N = 63 (42 y 21) Metástasis leptomeníngea de origen CPCNP y cáncer de mama Finalidad paliativa	Alto	NA	No	Sí	NR p=0,19	NE	NE	En 1 ECA con un total de 63 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA G3 y G4 agudos.  2,4 Baja
Linfopenia G3 y G4	Durante el tratamiento	Yang, 2022 (60) (ver arriba)	Alto	NA	No	Sí	27 (64 %) vs. 13 (62 %) NR	1,04 (0,69 a 1,56)	643 vs. 619 por 1.000 24 (-190 a 344)	En 1 ECA con un total de 63 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de linfopenia G3 y G4 durante el tratamiento.  2,4,5 Muy baja
EA crónicos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA crónicos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.

Tabla 15. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para metástasis leptomeníngea en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICA										
Mortalidad y supervivencia global										
Mediana del tiempo de SG		Yang, 2022 (60) (ver arriba)	Alto	NA	No	Sí	9,9 [95 % IC: 7,5-NR] vs. 6 [3,9-NR] Comparación cruda: p=0,029	NE	NE	En 1 ECA con un total de 63 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana del tiempo de SG.  2,4 Baja
Progresión: supervivencia libre de progresión										
Mediana del tiempo de SLP del Sistema Nervioso Central (meses)		Yang, 2022 (60) (ver arriba)	Alto	NA	No	Sí	7,5 [95 % IC: 6,5-NR] vs. 2,3 [95 % IC: 1,2-5,8] Comparación cruda: p<0,001	NE	NE	En 1 ECA con un total de 67 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana del tiempo de SLP del SNC.  2,4 Baja
ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia										
1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional										
2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.										
3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.										
4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).										
5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones dife entes teniendo en cuenta las DMI.										
6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones ext emadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

Se ha identificado 1 ECA en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

V.1.2.3 Tórax

Cáncer de pulmón – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 15 estudios, concretamente 1 con diseño ECA [Liao et al., 2018 (61)], 4 con diseño OC con emparejamiento entre grupos [Suh, 2022 (63), Wang, 2016 (72), Higgins, 2017 (73) y Kim, 2021 (64)] y 10 con diseño OC no emparejados [Boyce-Fappiano 2021 (74), Kim 2019 (65), Remick, 2017 (75), Yang, 2022 (76), Yu, 2019 (66), Yu, 2022 (67), Zou, 2020 (68), Cortiula, 2024 (69), Seo, 2023 (70) y Palma, 2020 (71)]. Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Diez de los 15 estudios empleaban RT externa con finalidad curativa o definitiva (61, 63-71), 3 de rescate (76) o adyuvante (PORT) (74, 75) y dos no reportaban la finalidad del tratamiento (72, 73).

Liao et al., 2018 (61) es un estudio con diseño ECA realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los resultados de la PT de dispersión pasiva con la IMRT, ambas con QT concurrente, para el CPCNP operable. Se incluyeron pacientes entre junio de 2009 y marzo de 2014. La mediana del tiempo de seguimiento para la toxicidad fue de 24,1 meses (grupo IMRT) y 25,7 meses (grupo PT) para todos los pacientes y de 36,4 meses (grupo IMRT) y 48,8 meses (grupo PT) para los pacientes vivos en el momento del análisis. La población de estudio fueron pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado y tratados, bien con PT de dispersión pasiva (n ITT= 72, n tratados=57) o con IMRT (n ITT=101, n tratados=92). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 67 años (rango 39 a 78) y hubo un 42 % de mujeres; en el grupo tratado con IMRT, la mediana de edad fue de 66 años (rango 33a 85) y hubo un 49 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor en el grupo PT vs. IMRT fue: IIA/B: 14,3 % y 7,2 %, IIIA: 37,5 % y 53 %, IIIB: 42,9 % y 33,7 %, IV: 5,4 % y 6 %. Las dosis aplicadas [en Gy (RBE)] fueron de 16,1 (rango 6,9 a 22,1) en pulmón, 23,6 (rango 0,04 a 49,9) en esófago y 5,9 (rango 0,4 a 21,1) en corazón en el grupo de PT, así como de 16,6 (rango 0,4 a 22,7) en pulmón, 23,9 (rango 3,36 a 47,62) en esófago y 10,1 (rango 0,6 a 34,6) en corazón en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron el control local y la toxicidad aguda (neumonitis por radiación de grado 3) como desenlaces principales, y la SG como desenlace secundario.

Suh et al, 2022 (63) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Corea. El objetivo principal fue evaluar los resultados de pacientes con CPCNP en estadio I tratados con PT o con RT de fotones. Se incluyeron

pacientes tratados entre los años 2015 y 2019. La mediana de seguimiento fue de 27 meses (RIC 17,7 a 39 meses). La población de estudio fueron pacientes con CPCNP estadio I (principalmente carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) que rechazaban la cirugía o tenían tumores inoperables y eran tratados bien con PT con haz de barrido (n=112) o bien con RT de fotones (n=117). La mediana de edad (RIC) fue de 76 (72-80) años y hubo un 20,4 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor según la clasificación T fue: T1a 7,3 %; T1b 32,5 %; T1c 31,5 %; T2a 28,7 %. Las dosis aplicadas fueron de 60 Gy (rango: 48-70 Gy) en 4 fracciones (rango 4-22) y DBE de 150 CGE (rango 78-150). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la dosimetría, SG, supervivencia libre de enfermedad y EA agudos.

Wang et al, 2016 (72) es un estudio con diseño OC prospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar el perfil de síntomas experimentados por pacientes con CPCNP sometidos a PT vs. IMRT convencional o 3DCRT. Se incluyeron pacientes visitados entre los años 2002 y 2010. El seguimiento se realizó mediante un cuestionario administrado antes del tratamiento con radiación y tras el mismo, hasta las 12 semanas. La población de estudio fueron pacientes con CPCNP primario o recurrente, localmente avanzado e irresecable tratados bien con PT con haz de barrido (dispersión pasiva) (n=26) o bien con 3D-CRT (n=22) o IMRT (n=34), con QT concurrente. En el grupo tratado con PT, la edad promedio fue de $65,0 \pm 9,2$ años y hubo un 46,15 % de mujeres. En el grupo tratado con 3D-CRT, la edad promedio (DE) fue de $63,6 \pm 9,0$ años y hubo un 54,55 % de mujeres. En el grupo tratado con IMRT, la edad promedio fue de $65,7 \pm 6,7$ años y hubo un 50 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor en los grupos PT, 3D-CRT e IMRT fue, respectivamente: estadio I/II 34,78, 9,09 y 29,41 % de pacientes; estadio III: 65,22, 90,91 y 70,59 % de pacientes. Las dosis promedio fueron de $70,6 \pm 5,7$ Gy RBE en el grupo de PT, $62,1 \pm 3,3$ en el grupo 3D-CRT y $64,7 \pm 6,4$ en el grupo IMRT. Con respecto a desenlaces comparativos, se estudiaron los síntomas reportados por el paciente.

Higgins et al., 2017 (73) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue analizar los resultados y predictores asociados con la PT para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en la base de datos nacional americana sobre el cáncer. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2004 y 2012. La mediana de seguimiento fue de 39,6 meses para el grupo de PT y 59,5 meses para el grupo de RT basada en fotones. La población de estudio fueron pacientes con CPCNP estadio I-IV (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, otros) tratados bien con PT (n=308 tras emparejamiento) o bien con RT con fotones de haz externo de fotones (incluyendo conformada 3D e IMRT) (n=308 tras emparejamiento). La distribución de pacientes por estadio del tumor según el sistema AJCC fue 0,2 % en estadio 0; 14,7 % en estadio

I; 10,0 % en estadio II; 49,8 % en estadio III; 25,3 % en estadio IV. El porcentaje de mujeres fue del 43,2 %. Las dosis aplicadas fueron de 60 Gy en 30 fracciones en el grupo de PT y de 59,4 Gy en 30 fracciones en el grupo de RT convencional. Como desenlace comparativo se reportó la SG.

Kim et al., 2021 (64) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Corea. El objetivo principal fue revisar retrospectivamente los pacientes con CPCNP en estadio III tratados con quimiorradiación usando PT y compararlos, en cuanto a planificación y resultados clínicos, con aquellos tratados con quimiorradiación usando IMRT. Se incluyeron pacientes tratados entre noviembre 2016 y diciembre 2018. La mediana de seguimiento para la cohorte inicial fue de 21,7 meses (RIC de 16,8 a 26,8 meses). La población de estudio fueron pacientes con CPCNP tratados bien con PT con escaneo de haz de lápiz (n=25) o con IMRT (n=194 iniciales y n=50 tras emparejamiento). La edad promedio en la cohorte emparejada fue de $67,5 \pm 8,8$ años en el grupo de PT y de $67,7 \pm 7,0$ años en el grupo de IMRT. La distribución de los pacientes según el estadio clínico del tumor (grupo PT vs. IMRT) fue: 60 % y 62 % en grupo cT1-2 y 40 % y 38 % en cT3-4; 52 y 48 % en grupo cN2 y 48 % y 52 % en cN3. El porcentaje de mujeres era del 16 % en ambos grupos. La dosis total mediana prescrita fue de 66 Gy (rango de 59,4 a 74,0 Gy) con una dosis fraccionada de 2,2 Gy (rango de 2 a 2,2 Gy) para el volumen blanco. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, control locorregional y toxicidades aguda y tardía.

Boyce-Fappiano et al., 2021 (74) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar la eficacia clínica y la toxicidad de la PT y la IMRT para pacientes tratados con RT postoperatoria (PORT). Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2003 y 2016. La mediana de seguimiento fue de 30,9 meses (rango de 1,3 a 136,1 meses) para el grupo de PT y de 40,6 meses (rango de 2,7 a 179,2 meses) para el grupo de RT de fotones. La población de estudio fueron pacientes con CPCNP tratados bien con PT con escaneo de haz de lápiz (n=61) o con IMRT (n=75). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 65 años (rango de 19 a 88) y hubo un 48 % de mujeres. En el grupo tratado con IMRT, la mediana de edad fue de 65 años (rango de 40 a 79) y hubo un 43 % de mujeres. La distribución de estadio del tumor (grupo PT vs. IMRT) fue: 23 % y 4 % en estadio II; 75,4 % y 96 % en estadio III; 1,6 % y 0 % en estadio IV. Las dosis medianas fueron de 54 Gy (rango 45 a 74 Gy) en el grupo de PT y de 50 Gy (rango 50 a 70 Gy) en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, supervivencia específica de la enfermedad, supervivencia libre de progresión, control local y toxicidad.

Kim et al., 2019 (65) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Corea del Sur. El objetivo principal fue presentar resultados de pacientes con CPCNP en etapa temprana con fibrosis pulmonar idiopática subyacente y tratados con RT definitiva, centrándose en la comparación

entre RT con rayos X y PT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2010 y 2017. La mediana de seguimiento fue de 11 meses (rango de 2 a 51 meses). La población de estudio fueron pacientes con CPCNP en estadios I y II y fibrosis idiopática subyacente tratados bien con PT (n=8) o bien con RT de rayos X (n=22). La mediana de edad (PT vs. RT rayos X) fue de 77 años (rango de 62 a 85) vs. 75 años (rango de 55 a 84), y hubo un 12,5 % y un 0 % de mujeres en cada grupo. La distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: 50,0 % y 68,2 % en estadio IA-IB; 50,0 % y 31,8 % en estadio IIA-IIB. La dosis media en pulmón fue de $796,9 \pm 475,2$ cGy o CcGE en el grupo de PT y de $809,8 \pm 368,1$ cGy o CcGE en el grupo de RT de rayos X. Como desenlace comparativo se reportó la SG.

Remick et al., 2017 (75) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue presentar la primera experiencia institucional de PT postoperatoria en pacientes con afectación del ganglio N2 o enfermedad residual microscópica después de la resección quirúrgica y evaluar el perfil de toxicidad y los resultados de supervivencia en comparación con la IMRT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2011 y 2014. La mediana de seguimiento fue de 23,1 meses (rango de 2,3 a 42 meses) para el grupo de PT y de 27,9 meses (rango de 0,5 a 87,4 meses) para el grupo de RT basada en fotones. La población de estudio fueron pacientes con CPCNP operable tratados bien con PT con haz de barrido postoperatoria (n=27, n=22 dispersión pasiva PT; n=5 IMPT) o bien con IMRT postoperatoria (n=34). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 65 años (rango de 38 a 77) y hubo un 48 % de mujeres. En el grupo tratado con IMRT, la mediana de edad fue de 63 años (rango de 38 a 80) y hubo un 59 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación TN (grupo PT vs. IMRT) fue: 70 % y 65 % en estadio T1-T2; 30 % y 35 % en estadio T3-T4; 33 % y 29 % N0-1 y 67 % y 71 % N2. Las dosis medianas prescritas fueron de 50,4 Gy en el grupo de PT y 54 Gy en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, fallo local y toxicidades agudas y subagudas.

Yang et al., 2022 (76) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Corea. El objetivo principal fue comparar la toxicidad entre las técnicas PT y RT de rayos X como re-irradiación de rescate para la recurrencia marginal o en el campo de pacientes con NSCLC. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2011 y 2019. La mediana de seguimiento fue de 19,7 meses (rango de 5,0 a 102,7) a partir de la re-irradiación. La población de estudio fueron pacientes con CPCNP con recurrencia locorregional tratados bien con PT con haz de fotones (n=22) o con RT de fotones (n=41). Todos los pacientes habían tenido RT previa con intención curativa. La mediana de edad fue de 66 años para el grupo de PT y de 62 años para el grupo de RT basada en fotones, con un 4,5 % y un 14,6 % de mujeres en cada grupo, respectivamente. La distribución de los pacientes por estadio clínico en el momento del tratamiento fue (PT vs. RT fotones):

54,5 % y 43,9 % en estadio I-II y 45,5 % y 56,1 % en estadio III en estadio III. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, la SLP local, la toxicidad aguda, las complicaciones y la dosimetría.

Yu et al., 2019 (66) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los resultados tempranos de 79 pacientes consecutivos con NSCLC localmente avanzado y tratados con IMPT o IMRT. Se incluyeron pacientes tratados entre marzo de 2016 y junio de 2018. La mediana de seguimiento fue de 10,5 meses (rango de 1 a 27 meses). La población de estudio fueron pacientes con CPCNP localmente avanzado (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, de células grandes o neuroendocrino) tratados bien con IMPT con haz de barrido (n=33) o con IMRT (n=46). En el grupo tratado con IMPT, la edad promedio fue de $75,8 \pm 6$ años y hubo un 39 % de mujeres. En el grupo tratado con IMRT, la edad promedio fue de $69,3 \pm 11$ años y hubo un 48 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación AJCC (grupo IMPT vs. IMRT) fue: 9 y 0 % estadio I; 9 % y 9 % estadio II; 52 % y 54 % estadio IIIA; 21 % y 28 % estadio IIIB; 9 % y 0 % en estadio IV. Las medianas de dosis fueron de 60 Gy (rango 45 a 72 Gy) en el grupo de PT y de 60 Gy (54 a 66 Gy) en el grupo de IMRT, ambos con una mediana de 30 fracciones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, la progresión de la enfermedad y la toxicidad aguda, subaguda y crónica.

Yu et al., 2022 (67) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar la IMPT con la IMRT con la hipótesis de que la IMPT se asociaría con un riesgo reducido de toxicidades clínicamente significativas sin comprometer el control de la enfermedad en pacientes con CPCNP en estadio III. Se incluyeron pacientes tratados entre mayo de 2015 y agosto de 2018. La mediana de seguimiento fue de 25,5 meses (rango de 4,6 a 58,1). La población de estudio fueron pacientes con CPCNP histológicamente confirmado, primario o recurrente (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, de células grandes o neuroendocrino) tratados bien con IMPT con haz de barrido (n=35) o con IMRT de ángulo fijo o VMAT (n=128). En el grupo tratado con IMPT, la edad promedio fue de $69,7 \pm 8,6$ años y hubo un 49 % de mujeres. En el grupo tratado con IMRT, la media de edad fue de $66,3 \pm 10,3$ años y hubo un 48 % de mujeres. Todos los pacientes se encontraban en el estadio III según la clasificación AJCC. La mediana de dosis para toda la cohorte fue de 60 Gy RBE (rango de 45 a 72 Gy) en 30 fracciones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, la progresión y la toxicidad.

Zou et al., 2020 (68) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue presentar una experiencia institucional en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado y tratados con RT con intención curativa, con respecto a dosimetría y desenlaces clínicos. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2013 y 2018. La mediana de seguimiento para toda la cohorte fue de 16,8 meses

(rango de 3,1 a 63,8). La población de estudio fueron pacientes con cáncer de pulmón (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, CPCNP no especificado, y de células pequeñas) tratados bien con PT (con haz de barrido o con escaneo uniforme, n=34) o con IMRT o VMAT (n=30). La mediana de edad fue de 67 años (rango de 25 a 90). Hubo un 61,8 % de mujeres en el grupo de PT y un 66,7 % de mujeres en el grupo de RT de fotones. Los pacientes se encontraban entre los estadios IIIA-IIIC, T1-T4 y N0-N3. Las dosis prescritas fueron de 61,2 Gy/CGE (rango 50,4 a 74,0 Gy/CGE) en el grupo de PT y de 61,5 Gy/CGE (50,4 a 66,6 Gy/CGE) en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, progresión y toxicidad aguda y tardía.

Cortiula et al., 2024 (69) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los Países Bajos e Italia. El objetivo principal fue investigar si la IMPT en comparación con la IMRT reduce la toxicidad hematológica y si afecta el tratamiento con durvalumab. Se incluyeron pacientes tratados entre 2016 y 2022. La mediana de seguimiento fue de 15,5 meses (IC 95 %: 14,3-16,6) para el grupo de PT y de 30,4 meses (IC 95 %: 28-32) para el grupo de RT basada en fotones. La población de estudio fueron pacientes con CPCNP escamoso y no escamoso en estadio III (IIIA-IIIC) tratados bien con IMPT (n=71) o con IMRT (VMAT, n=200). La mediana de edad fue de 66 años (rango de 35 a 81) y hubo un 42 % de mujeres. Las medianas de dosis fueron de 60 Gy (rango de 31 a 61 Gy) en una mediana de 30 fracciones en el grupo de IMPT y de 60 Gy (rango 8 a 66 Gy) en una mediana de 30 fracciones en el grupo de IMRT. Como desenlace comparativo se reportó la toxicidad hematológica (sobre todo linfopenia grado 3 o superior).

Seo et al., 2023 (70) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Corea. El objetivo principal fue comparar los resultados oncológicos y las toxicidades de la PT definitiva y la RT con haz de fotones en pacientes con CPCNP en estadio limitado. Se incluyeron pacientes tratados entre enero de 2016 y febrero de 2021. La mediana de seguimiento para toda la cohorte fue de 24,5 meses (rango de 3,7 a 78,7). La población de estudio fueron pacientes con CPCNP en estadio limitado tratados bien con PT con haz de barrido (n=20) o bien con RT de fotones (n=242). El 70 % de los pacientes en el grupo de PT y el 49,2 % en el de RT basada en fotones tenían 65 años o más de edad y hubo un 20 y un 11,2 % de mujeres, respectivamente, en cada grupo. La mayoría de los pacientes (90 % en el grupo de PT y 86,8 % en el grupo de RT de fotones) tenían tumores en estadio III según la AJCC 8.^a edición). La mediana de dosis prescrita fue de 52,5 Gy (rango de 52,5 a 61,6) con una dosis fraccionada de 2,1 Gy (rango de 2,0 a 2,2). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la función pulmonar y toxicidad, SG y SLP.

Palma et al., 2020 (71) es un estudio con diseño OC retrospectivo (análisis secundarios de un estudio aleatorizado, Liao et al. 2018 (61) realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue analizar la incidencia de dermatitis

por irradiación aguda y desarrollar modelos de PCTN para dermatitis por irradiación grave en pacientes con cáncer torácico tratados con IMRT o PT de dispersión pasiva. No se reportó el periodo de desarrollo del estudio. El seguimiento fue de hasta 90 días tras la irradiación. La población de estudio fueron pacientes con CPCNP inoperable tratados bien con PT de dispersión pasiva (n=63) o con IMRT (n=103). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 67 años (rango de 39 a 80) y hubo un 43 % de mujeres. En el grupo tratado con IMRT, la mediana de edad fue de 63 años (rango de 30 a 85) y hubo un 45 % de mujeres. Al 32 % de los pacientes en el grupo de PT se les prescribió una dosis de 66 Gy, y al 68 % una dosis de 74 Gy, en 33 o 37 fracciones diarias. En el grupo de IMRT se prescribió una dosis de 66 Gy al 43 % de los pacientes y de 74 Gy al 57 % restante, en 33 o 37 fracciones diarias. Ambos grupos fueron tratados con QT concurrente. Como desenlace comparativo se reportó la dermatitis severa por irradiación.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios en cuanto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, el único estudio con diseño ECA tenía un riesgo de sesgo alto tanto con respecto a desenlaces de seguridad como de efectividad (61). En relación con los estudios con diseño OC, 7 estudios tenían riesgo alto (63, 64, 67, 68, 71, 74, 75) y 2 riesgo moderado-alto (69, 76) en cuanto a seguridad, y 6 estudios tenían riesgo alto (63, 64, 67, 68, 74, 75) y 5 riesgo moderado-alto (65, 66, 70, 73, 76) en cuanto a efectividad. Un estudio (72) no tenía desenlaces de seguridad y efectividad primarios, por lo que no se valoró el riesgo de sesgo. La valoración de cada dominio realizada con la herramienta Rob2 o ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, 9 de los 15 estudios reportaron resultados sobre EA agudos, concretamente sobre neumonitis de radiación de diferente grado (63, 70, 74), esofagitis (disfagia y/o odinofagia) de diferente grado (64, 68, 70, 74, 75), dermatitis de radiación de diferente grado (64, 68, 71), fatiga G2 (75), EA totales G4 (75), complicaciones severas relacionadas con la terapia (76), toxicidad pulmonar G3-G5 (76), linfocitopenia G3+ (69) y anemia G3+ (69). Cinco de los 15 estudios reportaron resultados sobre EA crónicos, en particular sobre neumonitis por radiación de diferente grado (61, 64, 67), total eventos cardíacos de diferente grado (74), insuficiencia cardíaca diastólica o sistólica (74), arteriopatía coronaria (74), cardiomiopatía (74), arritmia (74) y esofagitis G2+ (68). No se reportaron resultados sobre neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, 12 de los 15 estudios reportaron resultados sobre mortalidad o SG. En particular, sobre la mortalidad (65,

74), la mediana de tiempo de SG (61, 74), la SG (63, 64, 68, 73), la SG a los 6 meses (65), al año (65-67, 74, 75) y a los 5 años (73, 74). Además, 1 estudio reportó resultados de calidad de vida según *Anderson Symptom Inventory (MDASI)* entre las semanas 7 y 12 postratamiento (72). En relación con la progresión de la enfermedad, 10 de los 15 estudios reportaron resultados midiendo diferentes tipos de desenlaces, tales como fallo local (61), SLP (63), control local-regional (64), control local (74), control local a los 2 años (74) y a los 5 años (74), SLP local (63), mediana de SLP (74), SLP al año (74, 75), a los 2 años (74, 75), a los 5 años (74), supervivencia específica de la enfermedad al año (74), a los 2 años (74) y a los 5 años (74). No se reportaron resultados sobre satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 16).

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA totales G4 según CTCAE v4.0 (al principio)		Remick, 2017 (75) OC no emparejado PT con haz de barrido postoperatoria (double scatter PT o IMPT) e IMRT postoperatoria N=61 (27 y 34) CPCNP (T1-T4/N0-N3); IA->=IIIA) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	NA	No	Sí	0 % vs. 0 %	No hubo eventos	NE	En 1 estudio OC con un total de 61 pacientes, no hubo EA totales G4 agudos en ninguno de los grupos tratados con PT con haz de barrido o con RT de fotones.  Muy baja ^{1,2,4}
Toxicidad pulmonar G3-G5 según los criterios de toxicidad RTOG		Yang, 2022 (76) OC no emparejado Reirradiación con PT con haz de barrido (3D-PT o IMPT) y reirradiación con RT de fotones (3D-RT o IMRT o SBRT) N=63 (22 y 41) CPCNP con recurrencia locorregional (I-III) Finalidad de rescate	Moderado-alto	No	No	Sí	4,5 % vs. 14,6 % p= 0,427	0,31 (0,04 a 2,42)	45 vs. 146 por 1.000 -101 (-140 a 208)	En 3 estudios OC con un total de 428 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de toxicidad pulmonar G3-G5 (1 estudio) y de neumonitis G3-G4 (1 estudio) o G3 (1 estudio). Los estudios diferían en estadiaje T (1 estudio incluye IV), en la finalidad (1 estudio, de escate y otro adyuvante) y parcialmente en el comparador (3 estudios).  Muy baja ^{1,2,4,5}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Neumonitis G3-G4, según CTCAE 5.0		Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=136 (61 y 75) Cáncer de pulmón de células no pequeñas (T1-T4/N0-N2/M0-M1; II-IV) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	No	1,64 % vs. 2,67 % NE	0,61 (0,06 a 6,62)	16 vs. 27 por 1.000 -11 (-25 a 150)	En 3 estudios OC con un total de 428 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de toxicidad pulmonar G3-G5 (1 estudio) y de neumonitis G3-G4 (1 estudio) o G3 (1 estudio). Los estudios diferían en estadios T (1 estudio incluye IV), en la finalidad (1 estudio, de escate y otro adyuvante) y parcialmente en el comparador (3 estudios).  Muy baja ^{1,2,4,5}
Neumonitis de radiación G3 según CTCAE v5.0		Suh, 2022 (63) OC emparejado PT con haz de barrido y RT de fotones N=229 (112 y 117) CPCNP (principalmente carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) (T1a-T2a) Finalidad definitiv	Alto	No	No	Sí	3,2 % vs. 1,1 % p= 0,2980	3 (0,32 a 28,32)	32 vs. 11 por 1.000 21 (-8 a 293)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Esofagitis G3/ G4 según CTCAE v.5		Kim, 2021 (65) OC emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=75 (25 y 50) CPCNP	Alto	No	No	Sí	20 % vs. 8,2 % p= 0,073 OR (análisis univariado)= 2,78 (0,84-8,00) p= 0,070	2,43 (0,97 a 6,05)	200 vs. 82 por 1.000 118 (-2 a 417)	En 4 estudios OC con un total de 336 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia con la RT basada en fotones en la frecuencia de esofagitis G3/G4 (1 estudio), esofagitis G3/G4 hasta los 90 días postradiación (1 estudio) o esofagitis G3 (2 estudios). Los estudios diferían en la finalidad (2 adyuvante) en el comparador (1 estudio).  Muy baja ^{1,2,4,5}
Esofagitis aguda G3-G4 según CTCAE v.4 (2)	hasta los 90 días postradiación	Zou, 2020 (68) OC no emparejado PT (con haz de barrido o con escaneo uniforme) e IMRT o VMAT N=64 (34 y 30) Cáncer de pulmón (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, CPCNP no especificado y de célula pequeñas) (T1-T4/N0-N3;IIIA-IIIC) Finalidad curativa	Alto	No	No	No	17,6 % vs. 10 % NE	1,76 (0,48 a 6,45)	176 vs. 100 por 1.000 76 (-52 a 545)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Esofagitis G3, según CTCAE 5.0		Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=136 (61 y 75) CPCNP (T1-T4/N0-N2/M0-M1; II-IV) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	No	1,64 % vs. 2,67 % NE	0,61 (0,06 a 6,62)	16 vs. 27 por 1.000 -11 (-25 a 150)	En 4 estudios OC con un total de 336 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia con la RT basada en fotones en la frecuencia de esofagitis G3/G4 (1 estudio), esofagitis G3/G4 hasta los 90 días postradiación (1 estudio) o esofagitis G3 (2 estudios). Los estudios diferían en la finalidad (2 adyuvante) en el comparador (1 estudio).  Muy baja ^{1,2,4,5}
Esofagitis (disfagia y/o odinofagia) G3 según CTCAE v4.0		Remick, 2017 (75) OC no emparejado PT con haz de barrido postoperatoria (double scatter PT o IMPT) e IMRT postoperatoria N=61 (27 y 34) CPCNP (T1-T4/N0-N3); IA->=IIIA) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	Sí	4 % vs. 12 % NE	0,31 (0,04 a 2,66)	37 vs. 118 por 1.000 -81 (-114 a 194)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Dermatitis de radiación G3 según CTCAE v.5		Kim, 2021 (64) OC emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=75 (25 y 50) CPCNO (T1-T4/N2-N3;IIIA-IIIC) Finalidad definitiv	Alto	Sí	No	Sí	8 % vs. 0,5 % p= 0,035	15,52 (1,46 a 165,04)	80 vs. 5 por 1.000 75 (3 a 846)	En 2 estudios OC con un total de 241 pacientes, la PT comparada con la RT de fotones conllevó mayor (1 estudio) o igual (1 estudio) frecuencia de dermatitis de radiación G3.  Muy baja ^{1,2,3,5}
Dermatitis de radiación G3 según CTCAE v.3		Palma, 2020 (71) OC no emparejado PT de dispersión pasiva e IMRT (ambos grupos con QT concurrente) N=166 (63 y 103) NSCLC inoperable (II-IIIB) Finalidad definitiv	Alto	Sí	No	Sí	11,1 % vs. 7,8 % p= 0,6	1,43 (0,55 a 3,75)	111 vs. 78 por 1.000 33 (-36 a 214)	
Linfocitopenia G3+		Cortiula, 2024 (69) OC no emparejado IMPT e IMRT (VMAT) (ambas con QT concurrente e inmunoterapia) N=271 (71 y 200) CPCNP (escamoso y no escamoso) (IIIA-IIIC) Finalidad curativa	Moderado-alto	NA	No	Sí	47 % vs. 67 % OR=2,2 (1,0-4,9) p= 0,032	0,69 (0,53 a 0,91)	465 vs. 670 por 1.000 -205 (-314 a -62)	En 1 estudio OC con un total de 271 pacientes, la PT conllevó una menor frecuencia de linfocitopenia G3+.  Muy baja ^{1,5}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Anemia G3+		Cortiula, 2024 (69) OC no emparejado IMPT e IMRT (VMAT) (ambas con QT concurrente e inmunoterapia) N=271 (71 y 200) CPCNP (escamoso y no escamoso) (IIIA-IIIC) Finalidad curativa	Moderado- alto	NA	No	Sí	9 % vs. 26 % OR=3,8 (1,6- 9,3) p= 0,003	0,33 (0,15 a 0,72)	85 vs. 260 por 1.000 -175 (-222 a -72)	En 1 estudio OC con un total de 241 pacientes, la PT conllevó una menor frecuencia de anemia G3+.  Muy baja ^{1,5}
EA crónicos o tardíos graves										
Neumonitis por radiación G3 o superior según CTCAE v3.0	1 año	Liao, 2018 (61) ECA PT de dispersión pasiva e IMRT N= 149 (57 y 92) CPCNP (IIA-IV) Finalidad definitiv	Alto	NA	No	Sí	10,5 % vs. 6,5 % p= 0,537	1,61 (0,55 a 4,76)	105 vs. 65 por 1.000 40 (-29 a 246)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia de neumonitis por radiación G3 o superior que la RT de fotones.  Baja ^{2,5} En 2 estudios OC con un total de 238 pacientes, la PT conllevó menor (1 estudio) o igual (1 estudio) frecuencia de neumonitis G3+ que la RT de fotones.  Muy baja ^{1,2,3,5,6}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Neumonitis G3+ según CTCAE v.5	1 año	Yu, 2022 (67) OC no emparejado IMPT con haz de barrido e IMRT de ángulo fijo VMAT N=163 (35 y 128) CPCNP primario o recurrente (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, de células grandes o neuroendocrino) (III) Finalidad definitiv	Alto	Sí	No	No	0 % vs. 11,2 % HR=0,25 p= 0,04	0,12 (0,01 a 2,02)	14 vs. 112 por 1.000 -98 (-111 a 115)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia de neumonitis por radiación G3 o superior que la RT de fotones.  Baja ^{2,5} En 2 estudios OC con un total de 238 pacientes, la PT conllevó menor (1 estudio) o igual (1 estudio) frecuencia de neumonitis G3+ que la RT de fotones.  Muy baja ^{1,2,3,5,6}
Neumonitis de radiación G3 según CTCAE v.5		Kim, 2021 (64) OC emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=75 (25 y 194) CPCNO (T1-T4/N2-N3;IIIA-IIIC) Finalidad definitiv	Alto	Sí	No	Sí	0 % vs. 4,6 % p= 0,648 OR (análisis univariado) = 0,47 (0,13-1,30) p= 0,183	0,39 (0,02 a 6,58)	19 vs. 49 por 1.000 -30 (-48 a 272)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia de neumonitis por radiación G3 o superior que la RT de fotones.  Baja ^{2,5} En 2 estudios OC con un total de 238 pacientes, la PT conllevó menor (1 estudio) o igual (1 estudio) frecuencia de neumonitis G3+ que la RT de fotones.  Muy baja ^{1,2,3,5,6}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Total eventos cardíacos G3, según CTCAE 5.0		Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=136 (61 y 75) Cáncer de pulmón de células no pequeñas (T1-T4/N0-N2/M0-M1; II-IV) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	NA	No	Sí	0 % vs. 1,33 % NE	0,41 (0,02 a 9,85)	8 vs. 20 por 1.000 -12 (-20 a 175)	En 1 estudio OC con un total de 136 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de eventos cardíacos totales G3 y G4.  Muy baja ^{1,2,5}
Total eventos cardíacos G4, según CTCAE 5.0		Boyce-Fappiano, 2021 (74) (ver arriba)	Alto	NA	No	Sí	0 % vs. 1,33 % NE	0,41 (0,02 a 9,85)	8 vs. 20 por 1.000 -12 (-20 a 175)	En 1 estudio OC con un total de 136 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de eventos cardíacos totales G3 y G4.  Muy baja ^{1,2,5}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
Mediana del tiempo de SG		Liao, 2018 (61) ECA PT de dispersión pasiva e IMRT N= 149 (57 y 92) CPCNP (IIA-IV) Finalidad definitiv	Alto	No	No	No	26,1 vs. 29,5 meses p= 0,297	NE	NE	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la mediana del tiempo de SG en comparación con la RT de fotones.  Moderada ² En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o mayor tiempo de supervivencia (aunque sin conocerse la significación estadística, 1 estudio) co la PT que con la RT de fotones.
		Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento. PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=136 (61 y 75) Cáncer de pulmón de células no pequeñas (T1-T4/N0-N2/M0-M1; II-IV) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	No	76 vs. 46,3 meses NE	NE	NE	En 9 estudios OC con un total de 1.551 se hallaron diferentes resultados con respecto a la SG a diferentes tiempos . A los 6 meses, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la SG con respecto a la RT de fotones (1 estudio). A 1 año (5 estudios) y a los 2 años (5 estudios), se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG hasta un seguimiento de 2 meses (1 estudio). A los 5 años, se halló una mayor (1 estudio) o pocas o ninguna diferencia (1 estudio) en la SG con la PT que con la RT de fotones. Los estudios diferían en la finalidad (definitiv adyuvante o rescate (1 estudio) y parcialmente en los comparadores y estadíaje.  Muy baja ^{1,2,3,4,6}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mediana del tiempo de SG		Zou, 2020 (68) OC no emparejado PT (con haz de barrido o con escaneo uniforme) e IMRT o VMAT N=64 (34 y 30) Cáncer de pulmón (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, CPCNP no especificado, de célula pequeñas) (T1-T4/N0-N3;IIIA-IIIC) Finalidad curativa	Alto	No	No	Sí	41,6 vs. 30,7 meses p= 0,52	NE	NE	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la mediana del tiempo de SG en comparación con la RT de fotones.  Moderada ² En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o mayor tiempo de supervivencia (aunque sin conocerse la significación estadística, 1 estudio) con la PT que con I RT de fotones. En 9 estudios OC con un total de 1.551 se hallaron diferentes resultados con respecto a la SG a diferentes tiempos . A los 6 meses, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la SG con respecto a la RT de fotones (1 estudio). A 1 año (5 estudios) y a los 2 años (5 estudios), se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG.
SG	6 meses	Kim, 2019 (65) OC emparejado PT sin especificar y T de rayos X, N=30 (8 y 22) CPCNP (IA-IIIB) Finalidad definitiv	Moderado- alto	NA	No	Sí	100 vs. 67,9 % NE	0,17 (0,01 a 2,68)	56 vs. 326 por 1.000 -270 (-322 a 549)	Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG hasta un seguimiento de 27 mese (1 estudio). A los 5 años, se halló una mayor (1 estudio) o pocas o ninguna diferencia (1 estudio) en la SG con la PT que con la RT de fotones. Los estudios diferían en la finalidad (definitiva, adyuvan o rescate (1 estudio) y parcialmente en los comparadores y estadiaje.  Muy baja ^{1,2,3,4,6}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	1 año	Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento. PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=136 (61 y 75) Cáncer de pulmón de células no pequeñas (T1-T4/N0-N2/M0-M1; II-IV) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	Sí	85,2 % vs. 89,3 % NE	1,38 (0,57 a 3,37)	148 vs. 107 por 1.000 41 (-46 a 252)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la mediana del tiempo de SG en comparación con la RT de fotones.  Moderada ² En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o mayor tiempo de supervivencia (aunque sin conocerse la significación estadística, 1 estudio) con la PT que con I RT de fotones. En 9 estudios OC con un total de 1.551 se hallaron diferentes resultados con respecto a la SG a diferentes tiempos. A los 6 meses, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la SG con respecto a la RT de fotones (1 estudio). A 1 año (5 estudios) y a los 2 años (5 estudios), se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG hasta un seguimiento de 27 mese (1 estudio). A los 5 años, se halló una mayor (1 estudio) o pocas o ninguna diferencia (1 estudio) en la SG con la PT que con la RT de fotones. Los estudios diferían en la finalidad (definitiva, adyuvan o rescate (1 estudio) y parcialmente en los comparadores y estadiaje.  Muy baja ^{1,2,3,4,6}
		Kim, 2019 (65) (ver arriba)	Moderado-alto	No	No	Sí	66,7 % vs. 46,4 % NE	0,69 (0,26 a 1,82)	375 vs. 545 por 1.000 -170 (-403 a 447)	
		Remick, 2017 (75) OC sin emparejamiento PT con haz de barrido postoperatoria (double scatter PT o IMPT) e IMRT postoperatoria N=61 (27 y 34) CPCNP (T1-T4/N0-N3); IA->=IIIA) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	Sí	85,2 % (72,8- 99,7 %) vs. 82,4 % (70,5- 96,2 %) p= 0,648	0,84 (0,26 a 2,68)	148 vs. 176 por 1.000 -28 (-130 a 297)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	1 año	Yu, 2019 (66) OC no emparejado IMPT con haz de barrido e IMRT N=79 (33 y 46) CPCNP localmente avanzado (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, de células grandes o neuroendocrino) (I-IV) Finalidad curativa	Moderado- alto	No	No	Sí	68 % (45-83 %) vs. 65 % (46-79 %) p= 0,87 HR análisis univariado= 1,1 (0,4-2,6) p= 0,87	0,96 (0,51 a 1,79)	333 vs. 348 por 1.000 -15 (-169 a 274)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la mediana del tiempo de SG en comparación con la RT de fotones.  Moderada ² En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o mayor tiempo de supervivencia (aunque sin conocerse la significación estadística, 1 estudio) con la PT que con I RT de fotones. En 9 estudios OC con un total de 1.551 se hallaron diferentes resultados con respecto a la SG a diferentes tiempos. A los 6 meses, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la SG con respecto a la RT de fotones (1 estudio). A 1 año (5 estudios) y a los 2 años (5 estudios), se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG hasta un seguimiento de 27 mese (1 estudio). A los 5 años, se halló una mayor (1 estudio) o pocas o ninguna diferencia (1 estudio) en la SG con la PT que con la RT de fotones. Los estudios diferían en la finalidad (definitiva, adyuvan o rescate (1 estudio) y parcialmente en los comparadores y estadíaje.  Muy baja ^{1,2,3,4,6}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	1 año	Yu, 2022 (67) OC no emparejado IMPT con haz de barrido e IMRT de ángulo fijo VMAT N=163 (35 y 128) CPCNP histológicamente confirmado, primario recurrente (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, de células grandes o neuroendocrino) (III) Finalidad definitiv	Alto	No	No	Sí	82,9 % (71,3- 96,3 %) vs. 74,8 % (67,6- 82,7 %) HR=0,85 (0,49-1,49) p= 0,572	0,69 (0,31 a 1,51)	171 vs. 250 por 1.000 -79 (-172 a 127)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la mediana del tiempo de SG en comparación con la RT de fotones.  Moderada ² En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o mayor tiempo de supervivencia (aunque sin conocerse la significación estadística, 1 estudio) con la PT que con I RT de fotones. En 9 estudios OC con un total de 1.551 se hallaron diferentes resultados con respecto a la SG a diferentes tiempos . A los 6 meses, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la SG con respecto a la RT de fotones (1 estudio). A 1 año (5 estudios) y a los 2 años (5 estudios), se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG hasta un seguimiento de 27 mese (1 estudio). A los 5 años, se halló una mayor (1 estudio) o pocas o ninguna diferencia (1 estudio) en la SG con la PT que con la RT de fotones. Los estudios diferían en la finalidad (definitiva, adyuvan o rescate (1 estudio) y parcialmente en los comparadores y estadíaje.  Muy baja ^{1,2,3,4,6}
	2 años	Kim, 2021 (64) OC emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=75 (25 y 50) CPCNO (T1-T4/N2-N3;IIIA-IIIC) Finalidad definitiv	Alto	No	No	Sí	74,9 % vs. 84,4 % p= 0,061 HR (análisis univariado)= 2,17 (0,95- 4,94) p= 0,066	1,55 (0,72 a 3,36)	240 vs. 155 por 1.000 85 (-44 a 364)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	2 años	Boyce-Fappiano, 2021 (74) (ver arriba)	Alto	No	No	Sí	66,5 % vs. 70,5 % NE	1,12 (0,68 a 1,85)	328 vs. 293 por 1.000 35 (-95 a 249)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la mediana del tiempo de SG en comparación con la RT de fotones.  Moderada ²
		Remick, 2017 (75) (ver arriba)	Alto	No	No	Sí	77,8 % (63,6- 95,2 %) vs. 73,2 % (59,6- 89,9 %) p= 0,648	0,84 (0,34 a 2,07)	222 vs. 265 por 1.000 -43 (-175 a 282)	En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o mayor tiempo de supervivencia (aunque sin conocerse la significación estadística, 1 estudio) con la PT que con I RT de fotones. En 9 estudios OC con un total de 1.551 se hallaron diferentes resultados con respecto a la SG a diferentes tiempos .
		Yang, 2022 (76) OC no emparejado Reirradiación con PT con haz de barrido (3D-PT o IMPT) y Reirradiación con RT de fotones (3D- RT o IMRT o SBRT) N=63 (22 y 41) CPCNP con recurrencia locorregional (I-III) Finalidad de rescate	Moderado- alto	No	No	Sí	55,3 % vs. 44,1 % p= 0,541(análisis univariado)	0,81 (0,48 a 1,38)	455 vs. 561 por 1.000 -106 (-294 a 213)	A los 6 meses, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la SG con respecto a la RT de fotones (1 estudio). A 1 año (5 estudios) y a los 2 años (5 estudios), se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG hasta un seguimiento de 27 mese (1 estudio). A los 5 años, se halló una mayor (1 estudio) o pocas o ninguna diferencia (1 estudio) en la SG con la PT que con la RT de fotones. Los estudios diferían en la finalidad (definitiva, adyuvan o rescate (1 estudio) y parcialmente en los comparadores y estadios).  Muy baja ^{1,2,3,4,6}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	2 años	Seo, 2023 (70) OC no emparejado PT con haz de barrido n=2 y RT de fotones N=262 820 y 242) CPCNP (I-III) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No	No	Sí	57,2 % vs. 65,3 % p= 0,542 HR (análisis multivariado)= 1,885 (0,878-4,050) p= 0,104	1,3 (0,78 a 2,17)	450 vs. 347 por 1.000 103 (-78 a 406)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la mediana del tiempo de SG en comparación con la RT de fotones.  Moderada ² En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o mayor tiempo de supervivencia (aunque sin conocerse la significación estadística, 1 estudio) con la PT que con I RT de fotones. En 9 estudios OC con un total de 1.551 se hallaron diferentes resultados con respecto a la SG a diferentes tiempos .
	Tiempo total de seguimiento 27 meses (RIC: 17,7-39)	Suh, 2022 (63) OC emparejado PT con haz de barrido y RT de fotones N=229 (112 y 117) CPCNP (principalmente carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) (T1a-T2a) Finalidad definitiv	Alto	Sí	No	No	NR p= 0,66	NE	NE	A los 6 meses, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la SG con respecto a la RT de fotones (1 estudio). A 1 año (5 estudios) y a los 2 años (5 estudios), se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG hasta un seguimiento de 27 mese (1 estudio). A los 5 años, se halló una mayor (1 estudio) o pocas o ninguna diferencia (1 estudio) en la SG con la PT que con la RT de fotones. Los estudios diferían en la finalidad (definitiva, adyuvan o rescate (1 estudio) y parcialmente en los comparadores y estadios.  Muy baja ^{1,2,3,4,6}

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	5 años	Higgins, 2017 (73) OC con emparejamiento. PT y No PT (RT con fotones de haz externo no especificada conformada 3D, fotones, IMRT) N=616 (308 308) CPCNP (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, otros) (0-IV) Finalidad: NR	Moderado- alto	Sí	No	Sí	22 % vs. 16 % p= 0,025 HR datos emparejados= 1,18 (1,02-1,37) p= 0,026	0,93 (0,87 a 0,99)	780 vs. 840 por 1.000 -60 (-108 a -9)	En 1 ECA con un total de 149 pacientes, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la mediana del tiempo de SG en comparación con la RT de fotones.  Moderada ² En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia (1 estudio) o mayor tiempo de supervivencia (aunque sin conocerse la significación estadística, 1 estudio) con la PT que con I RT de fotones. En 9 estudios OC con un total de 1.551 se hallaron diferentes resultados con respecto a la SG a diferentes tiempos. A los 6 meses, la PT conllevó pocas o ninguna diferencia en la SG con respecto a la RT de fotones (1 estudio). A 1 año (5 estudios) y a los 2 años (5 estudios), se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG hasta un seguimiento de 27 mese (1 estudio). A los 5 años, se halló una mayor (1 estudio) o pocas o ninguna diferencia (1 estudio) en la SG con la PT que con la RT de fotones. Los estudios diferían en la finalidad (definitiva, adyuvan o rescate (1 estudio) y parcialmente en los comparadores y estadios).  Muy baja ^{1,2,3,4,6}
		Boyce-Fappiano, 2021 (74) (ver arriba)	Alto	Sí	No	Sí	50,9 % vs. 37 % NE	0,92 (0,66 a 1,28)	492 vs. 533 por 1.000 -41 (-180 a 152)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mortalidad	durante el seguimiento del estudio	Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=136 (61 y 75) Cáncer de pulmón de células no pequeñas (T1-T4/N0-N2/M0-M1; II-IV) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	No	49 % vs. 72 % NE	0,68 (0,51 a 0,91)	492 vs. 720 por 1.000 -228 (-353 a -62)	En 2 estudios OC con un total de 166 pacientes, la PT conllevó una menor mortalidad comparado con la RT basada en fotones (1 estudio) o se hallaron pocas o ninguna diferencia en la mortalidad relacionada con el tratamiento. Los estudios diferían en el estadiaje y en la finalidad del tratamiento.  Muy baja ^{1,2,3,4,6}
Mortalidad relacionada con el tratamiento	durante el seguimiento (mediana 11 meses, rango 2-51)	Kim, 2019 (65) OC emparejado PT sin especificar y T de rayos X, N=30 (8 y 22) CPCNP (IA-IIIB) Finalidad definitiv	Moderado-alto	No	No	Sí	0 % vs. 18,2 % p= 0,14	0,28 (0,02 a 4,76)	56 vs. 196 por 1.000 -140 (-193 a 734)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
Mediana de SLP		Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N=136 (61 y 75) Cáncer de pulmón de células no pequeñas (T1-T4/N0-N2/M0-M1; II-IV) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	No	25,8 vs. 21,6 meses NE	NE	NE	En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, parece que hubo pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en cuanto a la mediana de SLP, aunque se desconoce si las diferencias fueron estadísticamente significativas En 4 estudios OC con un total de 688 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones con respecto a la SLP al año (2 estudios), a los 2 años (3 estudios), tras 27 meses (1 estudio) y a los 5 años (1 estudio). Los estudios diferían en la finalidad (2 con finalidad adyuvante).     Muy baja ^{1,2,4,6}
		Zou, 2020 (68) OC no emparejado PT (con haz de barrido o con escaneo uniforme) e IMRT o VMAT N=64 (34 y 30) Cáncer de pulmón (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, CPCNP no especificado, de célula pequeñas) (T1-T4/N0-N3;IIIA-IIIC) Finalidad curativa	Alto	No	No	Sí	19,5 vs. 14,6 meses p= 0,50	NE	NE	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SLP	1 año	Boyce-Fappiano, 2021 (74) (ver arriba)	Alto	No	No	Sí	60 vs. 67,2 NE 92,3 % (82,5- 100 %) vs. 93,3 % (84,8- 100 %) p= 0,816	1,18 (0,76 a 1,84)	393 vs. 333 por 1.000 60 (-81 a 282)	En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, parece que hubo pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en cuanto a la mediana de SLP, aunque se desconoce si las diferencias fueron estadísticamente significativas En 4 estudios OC con un total de 688 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones con respecto a la SLP al año (2 estudios), a los 2 años (3 estudios), tras 27 meses (1 estudio) y a los 5 años (1 estudio). Los estudios diferían en la finalidad (2 con finalidad adyuvante).  Muy baja ^{1,2,4,6}
		Remick, 2017 (75) OC no emparejado PT con haz de barrido postoperatoria (double scatter PT o IMPT) e IMRT postoperatoria N=61 (27 y 34) CPCNP (T1-T4/N0-N3); IA->=IIIA) Finalidad adyuvante (PORT)	Alto	No	No	Sí	92,3 % (82,5- 100 %) vs. 93,3 % (84,8- 100 %) p= 0,816	1,26 (0,19 a 8,37)	74 vs. 59 por 1.000 15 (-48 a 433)	
	2 años	Boyce-Fappiano, 2021 (74) (ver arriba)	Alto	No	No	Sí	50,4 % vs. 46,7 % NE	0,92 (0,66 a 1,28)	492 vs. 533 por 1.000 -41 (-180 a 152)	
		Remick, 2017 (75) (ver arriba)	Alto	No	No	Sí	93,1 % vs. 85,7 % p= 0,816	0,5 (0,11 a 2,4)	74 vs. 147 por 1.000 -73 (-131 a 206)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SLP	2 años	Seo, 2023 (70) OC no emparejado PT con haz de barrido n=2 y RT de fotones N=262 820 y 242) CPCNP (I-III) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No	No	Sí	35,7 % vs. 40,8 % p= 0,748 HR (análisis multivariado) =1,064 (0,580- 1,950) p= 0,841	1,1 (0,78 a 1,54)	650 vs. 591 por 1.000 59 (-128 a 321)	En 2 estudios OC con un total de 200 pacientes, parece que hubo pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en cuanto a la mediana de SLP, aunque se desconoce si las diferencias fueron estadísticamente significativas En 4 estudios OC con un total de 688 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones con respecto a la SLP al año (2 estudios), a los 2 años (3 estudios), tras 27 meses (1 estudio) y a los 5 años (1 estudio). Los estudios diferían en la finalidad (2 con finalidad adyuvante).  Muy baja ^{1,2,4,6}
	Tiempo total de seguimiento 27 meses (RIC: 17,7-39)	Suh, 2022 (63) OC emparejado PT con haz de barrido y RT de fotones N=229 (112 y 117) CPCNP (principalmente carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) (T1a-T2a) Finalidad definitiv	Alto	No	No	No	NR p= 0,98	NE	NE	
	5 años	Boyce-Fappiano, 2021 (74) (ver arriba)	Alto	NA	No	Sí	32,5 % vs. 36,9 % NE	1,07 (0,84 a 1,37)	672 vs. 627 por 1.000 45 (-102 a 234)	

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia										
1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional										
2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.										
3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia										
4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).										
5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones diferentes teniendo en cuenta las DMI.										
6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones extremadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

Se han identificado 3 ECA en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

V.1.2.4 Sistema digestivo

Cáncer esofágico – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 10 estudios, concretamente 1 ECA [Lin et al., 2020 (92)], 2 estudios con diseño OC con emparejamiento entre grupos [Fang et al., 2018 (93), Shiraishi et al., 2018 (101)] y 7 estudios con diseño OC no emparejado [Bhangoo et al., 2020 (94), Choi et al., 2022 (95), DeCesaris et al., 2020 (96), Makishima et al., 2015 (97), Suh et al., 2021 (98), Xi et al., 2017 (99), Garant et al., 2019 (100)]. Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Los 10 estudios empleaban RT externa con finalidad definitiva, neoadyuvante o curativa preoperatoria.

Lin et al., 2020 (92) es un estudio con diseño ECA realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar la toxicidad total y la SLP entre PT e IMRT para el cáncer de esófago. Se incluyeron pacientes reclutados y seguidos entre abril de 2012 y marzo de 2019. La mediana de seguimiento fue de 44,1 meses. La población de estudio fueron pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado y tratados, bien con PT de haz disperso o de barrido (n=73 aleatorizados, n=46 analizados) o bien con IMRT (n=72 aleatorizados, n=61 analizados). La mediana de edad fue de 67 años (rango 33 a 84 años) y hubo un 9,3 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: 5,6 % en estadio I, 38,3 % en estadio II, y 56,1 % en estadio III. La dosis prescrita fue de 50,4 Gy en 28 fracciones diarias. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, SLP, carga total de toxicidad (gravedad acumulada de múltiples eventos adversos), eventos adversos crónicos y agudos, y calidad de vida.

Fang et al, 2018 (93) es un estudio con diseño OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue evaluar si la modalidad de tratamiento de PT o IMRT se asocia con linfopenia en pacientes tratados con quimiorradiación definitiva para el cáncer de esófago. Se incluyeron pacientes tratados entre marzo de 2004 y junio de 2016. La mediana de seguimiento fue de 55 meses (intervalo de confianza 95 %: 48-64 meses). La población de estudio fueron pacientes con cáncer esofágico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) tratados bien con PT con haz de barrido (n=165) o bien con IMRT (n=283). La mediana de edad fue de 68 años (rango 20 a 92 años) y hubo un 17 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: 3 % en estadio I, 28 % en estadio IIA, 5 % en estadio IIB, 59 % en estadio III, 5 % en estadio IVA. La dosis de radiación más común (92 %) fue de 50,4

Gy en 28 fracciones, tanto en el grupo de PT como en el grupo de RT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia local-regional y toxicidad aguda.

Shiraishi et al., 2018 (101) es un estudio con diseño OC retrospectivo emparejado realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar el riesgo relativo de linfopenia inducida por radiación entre la IMRT o la PT en pacientes con cáncer de esófago sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante. Se incluyeron pacientes tratados entre marzo de 2005 y marzo de 2016. No se reportó el tiempo de seguimiento. La población de estudio fueron pacientes con cáncer esofágico tratados bien con PT con haz de barrido (n=136, dosis de radiación mediana más común de 50,4 Gy a fracciones de 1,8 Gy) o con IMRT (n=136, dosis de radiación mediana más común de 50,4 Gy a fracciones de 1,8 Gy). La mediana de edad fue de 63 años (rango 26 a 76) para el grupo de PT y de 60 años (rango 26 a 82 años) para el grupo de RT. El porcentaje de mujeres fue del 10 % y del 13 % en el grupo de PT y de RT de fotones, respectivamente. La distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: I 2 %, IIA 28 %, IIB 5 %, III 60 %, IV4 4 % en el grupo de PT; y I 1 %, IIA 36 %, IIB 3 %, III 58 %, IVA 2 % en el grupo de RT con fotones. Como desenlace comparativo se reportó la toxicidad aguda (linfopenia).

Bhangoo et al., 2020 (94) es un estudio con diseño OC retrospectivo con seguimiento prospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar las toxicidades agudas relacionadas con la RT y los resultados clínicos a corto plazo de pacientes con cáncer de esófago que recibieron tratamiento con IMPT o IMRT. Se incluyeron pacientes tratados entre enero de 2014 y junio de 2018, y seguidos hasta enero de 2019. La mediana de seguimiento fue de 10 meses para el grupo de PT (12 meses para aquellos que estaban vivos al final del seguimiento) y de 14 meses para el grupo de RT (29 meses para aquellos que estaban vivos al final del seguimiento). La población de estudio fueron pacientes con adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas esofágico, tratados bien con IMPT (n=32) o con IMRT (n=32). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 71,5 años (rango 29,7 a 84,3 años) y hubo un 25 % de mujeres. En el grupo tratado con IMRT, la mediana de edad fue de 71,4 años (rango 55 a 90) y hubo un 9 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. IMRT) fue: 9 % y 16 % en estadio T1; 28 % en estadio T2; 63 % y 56 % en estadio T3. La mediana de dosis de radiación fue de 45 Gy (rango 41,4 a 50,4 Gy) en 25 fracciones en ambos grupos. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron el control local, control local-regional, supervivencia libre de metástasis distante, SLP, SG y toxicidad aguda.

Choi et al., 2022 (95) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Corea del Sur. El objetivo principal fue comparar la RT basada

en fotones y la PT en términos de eficacia del tratamiento y complicaciones postoperatorias, como modalidades de quimioradioterapia neoadyuvante para carcinoma de células escamosas esofágico intratorácico operable localizado. Se incluyeron pacientes tratados entre enero de 2001 y mayo de 2020. La mediana de seguimiento fue de 17 meses (IC 95 %: 2,9-31,1). La población de estudio fueron pacientes con carcinoma de células escamosas esofágico tratados bien con PT con haz de barrido (n=15) o con RT de fotones (n=16). En el grupo tratado con PT, la edad promedio fue de 62,27 $\pm$ 7,26 años y hubo un 13,3 % de mujeres. En el grupo tratado con RT de fotones, la edad promedio fue de 59,38 $\pm$ 4,92 años y hubo un 12,5 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. RT de fotones) fue: 6,7 % y 6,3 % en estadio T1; 20 % y 43,8 % en estadio T2; 73,3 % y 43,8 % en estadio T3; 0 % y 6,3 % en estadio T4. La dosis mediana de tratamiento fue de 41,4 Gy, con un rango de 37,8 a 50 en el grupo de PT y de 26 a 50,4 en el grupo de RT de fotones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia local-regional y distante, y toxicidad aguda.

DeCesaris et al., 2020 (96) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue investigar las tasas de respuesta patológica completa en pacientes con adenocarcinomas de esófago distal/unión gastroesofágica sometidos a terapia trimodal con quimioradioterapia neoadyuvante bien con protones o basada en fotones, con la hipótesis de que las respuestas patológicas con PT serían al menos tan altas como con la terapia de fotones. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2015 y 2018. La mediana de seguimiento fue de 25 meses. La población de estudio fueron pacientes con adenocarcinoma esofágico y gastroesofágico tratados bien con PT con escaneo de haz de lápiz (n=18) o con RT de fotones (n=36). La mediana de edad al diagnóstico fue de 62 años (rango 31 a 76) y hubo un 9 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T fue: 52 % en estadio IIB, 30 % IIIA, 13 % IIIB, 2 % IVA. La dosis mediana de radiación fue de 50,4 Gy (rango 41,4 a 50,4 Gy), con una dosis diaria de 1,8 Gy por fracción. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron el control local regional, control distante, SLP, SG, recurrencia local y distante, y la toxicidad aguda.

Makishima et al., 2015 (97) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Japón. El objetivo principal fue examinar el beneficio de la PT, utilizando datos clínicos y análisis adaptativo de histograma dosis-volumen. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2009 y 2011. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (IC 95 % $\pm$ 5,1 meses) para el grupo de PT y de 20 meses (IC 95 % $\pm$ 4,7 meses) para el grupo de terapia con rayos X. La población de estudio fueron pacientes con cáncer esofágico tratados con PT de haz de barrido (n=25) o con terapia conformada de rayos X (n=19). No se reportaron las edades y distribución de sexos de los pacientes. En el grupo de PT, la distribución de estadios de tumor fue de 0 % en estadio 0, 21,1 %

IA, 0 % IB, 0 % IIA, 5,3 % IIB, 21,1 % IIIA, 21,1 % IIIB, 31,6 % IIIC; en el grupo de rayos X, hubo 4 % de pacientes en estadio 0, 28 % en IA, 12 % en IB, 4 % en IIA, 16 % en IIB, 12 % en IIIA, 4 % en IIIB y 20 % en IIIC. La mediana de dosis de radiación fue de 60 Gy en ambos grupos. El desenlace comparativo que se reportó fue la toxicidad crónica.

Suh et al., 2021 (98) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Corea del Sur. El objetivo principal fue comparar los resultados del tratamiento y las toxicidades de la RT con fotones (3D-CRT e IMRT) con los de la PT y evaluar el problema del campo de RT en pacientes con cáncer esofágico torácico T1-T3 sin metástasis de nodos linfáticos, la mayoría de los cuales se sometieron a RT de haz extendido sin QT. Se incluyeron pacientes tratados entre noviembre de 2011 y noviembre de 2019. La mediana de seguimiento fue de 46 meses (RIC 22 a 72 meses). La población de estudio fueron pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago torácico estadio T1-T3 sin metástasis, tratados bien con PT con haz de barrido (n=48) o con RT de fotones (3D-CRT e IMRT) (n=29). La mediana de edad fue de 72 años (rango 44 a 89 años) y hubo un 9,1 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T fue: 79,2 % T1; 10,4 % T2; 10,4 % T3. La mediana de dosis fue de 66 CGE (rango 50 a 66) en el grupo de PT y de 64 CGE (rango 56 a 66) en el grupo de RT de fotones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la supervivencia general, SLP, recurrencia, incidencia de metástasis, toxicidad aguda y crónica.

Xi et al., 2017 (99) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los resultados clínicos entre la terapia con haz de protones y la IMRT en pacientes con cáncer de esófago tratados con quimiorradioterapia definitiva. Se incluyeron pacientes tratados entre enero de 2007 y junio de 2014. La mediana de seguimiento fue de 44,8 meses (rango 11,9 a 110,3 meses) para el grupo de PT y de 65,1 meses (rango 19,4 a 115,3 meses) para el grupo de RT. La población de estudio fueron pacientes con carcinoma esofágico torácico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) tratados bien con PT con haz de barrido (n=132) o con IMRT (n=211). En la población de estudio, la mediana de edad fue de 67 años (rango 20 a 92 años) y hubo un 20,1 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: 34,1 % en estadio I/II y 65,9 % en estadio III; 11,1 % en estadio T1-T2 y 88,9 % en estadio T3-T4; 30,6 % en estadio N0 y 69,4 % en estadio N+. La mediana de dosis prescritas fue de 50,4 Gy (rango 45 a 63 Gy) en el grupo de PT y de 50,4 Gy (rango 41,4 a 66 Gy) en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, SLP, supervivencia libre de metástasis distante, supervivencia libre de fallo local-regional, recurrencia, toxicidad aguda y crónica.

Garant et al., 2019 (100) es un estudio con diseño OC prospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los cambios en el cuestionario de evaluación funcional de la terapia contra el cáncer de

esófago (FACT-E) durante la quimiorradioterapia con protones o fotones para el cáncer de esófago. Se incluyeron pacientes tratados entre junio de 2015 y febrero de 2018. La mediana de seguimiento fue hasta terminar el tratamiento, con una mediana de 1 día postratamiento (RIC 0 a 3 días). La población de estudio fueron pacientes con carcinoma esofágico y gastroesofágico tratados bien con PT con escaneo de haz de lápiz (n=62) o bien con 3D-CRT o IMRT (n=63). La edad promedio fue de $65,9 \pm 10,6$ años y hubo un 16,8 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: 7,4 % en estadio I, 17,2 % en estadio II, 72,1 % en estadio III, 3,3 % en estadio IV, y 2,4 % en otros (localización neuroendocrina o carcinoma de células pequeñas). En el grupo tratado con PT, el 93,5 % de los pacientes recibieron una dosis ≥ 5000 cGy, mientras que este porcentaje fue del 66,7 % de los pacientes en el grupo tratado con 3D-CRT o IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la calidad de vida medida mediante cuestionario.

Riesgo de sesgo de los estudios incluido

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios en cuanto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, 2 estudios tenían un riesgo de sesgo moderado-alto (96, 101) y 6 estudios tenían un riesgo de sesgo alto (92-95, 97, 99) con respecto a desenlace de seguridad, y 2 estudios tenían un riesgo de sesgo moderado-alto (93, 96) y 5 estudios tenían un riesgo de sesgo alto (92, 94, 95, 98, 99) en cuanto a desenlace de efectividad. Un estudio no reportó ningún desenlace priorizado ni para seguridad ni para efectividad (100). La valoración de cada dominio realizada con las herramientas RoB 2 y ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, 8 de los 10 estudios reportaron resultados sobre EA agudos, concretamente sobre EA totales G4+y G3+ (92, 94, 96) , linfocitopenia G3, G4 (93-95, 101), disfagia G2 (94, 96), toxicidad relacionada con hidratación y nutrición G2/G3 (96), esofagitis G3+, G3, G2+, G2 (96, 98, 99), neumonitis G4, G3+, G2+ (98, 99) y efusión pleural y efusión pericárdica (98). Un estudio reportó resultados sobre EA crónicos, concretamente sobre EA totales G4, neumonitis de radiación G3, efusión pulmonar G3 y efusión pericárdica G2 (97). No se reportaron neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, 7 estudios reportaron resultados sobre mortalidad, concretamente sobre SG al año, a los 18 meses y a los 2, 3 y 5 años (92-96, 98, 99). Además, 2 estudios reportaron resultados sobre calidad de vida mediante el cuestionario de calidad de vida europeo (92), la escala visual análoga de dolor (VAS) (92) y el cuestionario FACT-E (100). Seis estudios reportaron resultados sobre progresión, concretamente sobre SLP al año, a los 3 y 5 años (92, 94, 98, 99), supervivencia libre de metástasis

distante a 1 año y a los 5 años (94), control local a 1 año (94), control local-regional a 1 año y a los 18 meses (94, 96), supervivencia libre de enfermedad a los 2 años (95), recurrencia a las 4-6 semanas (95), recurrencia distante (96, 99), recurrencia local-regional (96, 99), control distante a los 18 meses (96), supervivencia libre de fallo local-regional a los 5 años (99) y supervivencia libre de metástasis distante a los 5 años (99). No se reportaron resultados de satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 17).

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA totales G3+ relacionados con el tratamiento		Lin 2020 (92) ECA PT de haz disperso o de barrido e IMRT N = 107 (46 y 61) Cáncer esofágico localmente avanzado (I-III) Finalidad neoadyuvante o definitiv	Alto	NA	No	Sí	22 (48 %) vs. 32 (52 %) NE	0,91 (0,62 a 1,34)	478 vs. 525 por 1.000 -47 (-200 a 178)	En 1 ECA con un total de 107 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA G3+ agudos (relacionados y no relacionados con el tratamiento).  2,5 Baja
EA totales G3+, independientemente de si se han asociado al tratamiento		Lin 2020 (92) (ver arriba)	Alto	NA	No	Sí	25 (54 %) vs. 39 (64 %) NE	0,85 (0,61 a 1,18)	543 vs. 639 por 1.000 -96 (-246 a 113)	En 1 ECA con un total de 107 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA G3+ agudos (relacionados y no relacionados con el tratamiento).  2,5 Baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA totales G4+		DeCesaris, 2020 (96) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz y RT de fotones N = 54 (18 y 36) Adenocarcinoma esofágico y gastroesofágico (IIB-IVA, T2-4, N0-2) Finalidad neoadyuvante	Moderado- alto	No valorable	No	Sí	0 % vs. 0 % NA	No hubo eventos	No hubo eventos	En 2 estudios OC con un total de 118 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA totales G3 agudos (1 estudio) o no hubo EA totales G4+ agudos en ninguno los grupos (1 estudio).  1,2,4,5 Muy baja
EA totales G3 relacionados con el tratamiento (incluye linfocitopenia de G3+)		Bhangoo, 2020 (94) OC no emparejado IMPT e IMRT N = 64 (32 y 32) Adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas esofágico (T1-3, N0-3) Finalidad neoadyuvante o definitiv	Alto	No valorable	No	Sí	5 (15,6 %) vs. 3 (9,4 %) p=0,71	1,67 (0,43 a 6,4)	156 vs. 94 por 1.000 62 (-53 a 506)	En 2 estudios OC con un total de 118 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de EA totales G3 agudos (1 estudio) o no hubo EA totales G4+ agudos en ninguno los grupos (1 estudio).  1,2,4,5 Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Linfocitopenia G4		Fang, 2018 (93) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 220 (110 y 110) Cáncer esofágico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) (I-IVA) Finalidad definitiv	Alto	No valorable	No	Sí	34 (31 %) vs. 52 (47 %) OR 0,5 (IC 95 %, 0,29-0,87) p=0,1 (referencia comparador)	0,65 (0,46 a 0,92)	309 vs. 473 por 1.000 -164 (-253 a -38)	En 4 estudios OC con un total de 587 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de linfocitopenias G4 y G3 agudas (3 estudios), o la PT conllevó una menor frecuencia de linfocitopenias G4 agudas (1 estudio). Un estudio difería con respecto a finalida (definitiva     Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Linfocitopenia G4		Choi, 2022 (95) OC no emparejado PT con haz de barrido y RT de fotones N = 31 (15 y 16) Carcinoma de células escamosas esofágico (T1-4, N1-3) Finalidad neoadyuvante	Alto	No	No	Sí	3 (20 %) vs. 2 (12,5 %) p=0,654	1,6 (0,31 a 8,29)	200 vs. 125 por 1.000 75 (-86 a 911)	En 4 estudios OC con un total de 587 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de linfocitopenias G4 y G3 agudas (3 estudios), o la PT conllevó una menor frecuencia de linfocitopenias G4 agudas (1 estudio). Un estudio difería con respecto a finalida (definitiva)  1,2,4,5 Muy baja
		Shiraishi, 2018 (101) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 272 (136 y 136) Cáncer esofágico (I-IVA) Finalidad neoadyuvante	Moderado- alto	Sí	No	Sí	24 (18 %) vs. 55 (40 %) p<0,0001	0,44 (0,29 a 0,66)	176 vs. 404 por 1.000 -228 (-288 a -136)	
Linfocitopenia G3	Hasta finalizar e tratamiento	Bhangoo, 2020 (94) OC no emparejado IMPT e IMRT N = 64 (32 y 32) Adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas esofágico (T1-3, N0-3) Finalidad neoadyuvante o definitiva	Alto	No	No	Sí	27 (84 %) vs. 26 (81 %) NE	1,04 (0,83 a 1,3)	844 vs. 812 por 1.000 32 (-137 a 243)	

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Neumonitis G4		Xi, 2017 (99) OC no emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 343 (132 y 211) Carcinoma esofágico torácico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) (I-III, T1-T4, N0-no especificado Finalidad definitiv	Alto	NA	No	No	0 (0 %) vs. 1 (0,5 %) NE	0,53 (0,02 a 12,95)	4 vs. 7 por 1.000 -3 (-7 a 85)	En 1 estudio OC con un total de 343 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de neumonitis G4 agudas.  1,2 Muy baja
Esofagitis G3		Xi, 2017 (99) OC no emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 343 (132 y 211) Carcinoma esofágico torácico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) (I-III, T1-T4, N0-no especificado Finalidad definitiv	Alto	NA	No	No	15 (11,4 %) vs. 30 (14,2 %) NE	0,8 (0,45 a 1,43)	114 vs. 142 por 1.000 -28 (-78 a 61)	En 1 estudio OC con un total de 343 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de esofagitis G3 agudas.  1,2 Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA crónicos graves										
EA totales G4		Makishima, 2015 (97) OC no emparejado PT de haz de barrido y Terapia conformada de rayos X N = 44 (25 y 19) Cáncer esofágico (0-IIIC) Finalidad definitiv	Alto	NA	No	Sí	0 % vs. 0 % NA	No hubo eventos	No hubo eventos	En 1 estudio OC con un total de 44 pacientes, no hubo EA totales G4 crónicos o tardíos en ninguno de los grupos tratados con PT o RT de fotones.  1,2,4 Muy baja
Neumonitis de radiación G3		Makishima, 2015 (97) OC no emparejado PT de haz de barrido y Terapia conformada de rayos X N = 44 (25 y 19) Cáncer esofágico (0-IIIC) Finalidad definitiv	Alto	NA	No	Sí	0 (0 %) vs. 1 (5,3 %) NE	0,26 (0,01 a 5,97)	19 vs. 75 por 1.000 -56 (-74 a 372)	En 1 estudio OC con un total de 44 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la frecuencia de neumonitis de radiación G3 crónicas o tardías.  1,2,4,6 Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Efusión pulmonar G3		Makishima, 2015 (97) OC no emparejado PT de haz de barrido y Terapia conformada de rayos X N = 44 (25 y 19) Cáncer esofágico (0-IIIc) Finalidad definitiv	Alto	NA	No	Si	0 (0 %) vs. 1 (5,3 %) NE	0,26 (0,01 a 5,97)	19 vs. 75 por 1.000 -56 (-74 a 372)	En 1 estudio OC con un total de 44 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en el número de efusiones pulmonares G3 crónicas o tardías.  1,2,4,6 Muy baja
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
SG	3 años	Lin 2020 (92) ECA PT de haz disperso o de barrido e IMRT N = 107 (46 y 61) Cáncer esofágico localmente avanzado (I-III) Finalidad neoadyuvante o definitiv	Alto	NA	No	Si	51,2 % [IC 95 %, 34,8-65,4 %] vs. 50,8 % [IC 95 %, 36,2-63,6 %] p=0,60	0,97 (0,66 a 1,44)	478 vs. 492 por 1.000 -14 (-170 a 218)	En 1 ECA con un total de 107 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG a 3 años.  2,6 Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	1 año	Bhangoo, 2020 (94) OC no emparejado IMPT e IMRT N = 64 (32 y 32) Adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas esofágico (T1-3, N0-3) Finalidad neoadyuvante o definitiv	Alto	No	No	Sí	74 % vs. 71 % p=0,62	0,89 (0,39 a 2,01)	250 vs. 281 por 1.000 -31 (-171 a 285)	Muy baja En 6 estudios OC con un total de 786 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG a 1 año, 18 meses, 2, 5 y 8 años (5 estudios), o la PT conllevo una mayor SG a 5 años (1 estudio).
	18 meses	DeCesaris, 2020 (96) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz y RT de fotones N = 54 (18 y 36) Adenocarcinoma esofágico y gastroesofágico (IIB-IVA, T2-4, N0-2) Finalidad neoadyuvante	Moderado- alto	No	No	Sí	83 % [IC 95 %, 71-95 %] vs. 59 % [IC 95 %, 50-68 %] p=0,31	0,4 (0,13 a 1,21)	167 vs. 417 por 1.000 -250 (-362 a 85)	Los estudios difirieron en cuanto a finalidad  1,2,4,6 Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	2 años	Choi, 2022 (95) OC no emparejado PT con haz de barrido y RT de fotones N = 28 (14 y 14) Carcinoma de células escamosas esofágico (T1-4, N1-3) Finalidad neoadyuvante	Alto	No	No	Sí	68,6 % vs. 67,8 % p=0,867	0,8 (0,27 a 2,37)	286 vs. 357 por 1.000 -71 (-261 a 490)	Muy baja En 6 estudios OC con un total de 786 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG a 1 año, 18 meses, 2, 5 y 8 años (5 estudios), o la PT conllevó una mayor SG a 5 años (1 estudio).
	5 años	Suh, 2021 (98) OC no emparejado PT con haz de barrido y RT de fotones (3D-CRT, e IMRT) N = 77 (48 y 29) Cáncer esofágico (T1-3) Finalidad definitiv	Alto	No valorable	No	Sí	NR p=0,52			Los estudios difirieron en cuanto a finalidad  1,2,4,6 Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	5 años	Xi, 2017 (99) OC no emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 343 (132 y 211) Carcinoma esofágico torácico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) (I-III, T1-T4, N0-no especificado Finalidad definitiv	Alto	No valorable	No	Sí	41,6 % vs. 31,6 % p=0,011	0,86 (0,71 a 1,03)	583 vs. 682 por 1.000 -99 (-197 a 20)	Muy baja En 6 estudios OC con un total de 786 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG a 1 año, 18 meses, 2, 5 y 8 años (5 estudios), o la PT conllevo una mayor SG a 5 años (1 estudio).
Cociente de riesgos instantáneos de SG (<i>hazard ratio</i>)	8 años	Fang, 2018 (93) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 220 (110 y 110) Cáncer esofágico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) (I-IVA) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No valorable	No	No	HR=0,82 [IC 95 %, 0,56-1,20] p=0,30 (referencia comparador)			Los estudios difirien en cuanto a finalidad  Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mortalidad y supervivencia global										
SLP	3 años	Lin 2020 (92) ECA PT de haz disperso o de barrido e IMRT N = 107 (46 y 61) Cáncer esofágico localmente avanzado (I-III) Finalidad neoadyuvante o definitiv	Alto	NA	No	Sí	44,5 % [IC 95 %, 28,8-59,1 %] vs. 44,5 % [IC 95 %, 31,3- 56,9 %] p=0,70	1,01 (0,72 a 1,42)	565 vs. 557 por 1.000 8 (-154 a 236)	En 1 ECA con un total de 107 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la SLP a 3 años entre los grupos tratados con PT y RT de fotones.  2,6
	1 año	Bhangoo, 2020 (94) OC no emparejado IMPT e IMRT N = 64 (32 y 32) Adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas esofágico (T1-3, N0-3) Finalidad neoadyuvante o definitiv	Alto	No	No	Sí	71 % vs. 45 % p=0,15	0,5 (0,27 a 0,94)	281 vs. 562 por 1.000 -281 (-413 a -33)	Muy baja En 3 estudios OC con un total de 484 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la SLP a 1 y 5 años entre los grupos de PT y RT de fotones (2 estudios), o la PT conllevó una mayor SG a 5 años (1 estudio).  1,2,4,5 Muy baja

Tabla 17. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SLP	5 años	Xi, 2017 (99) OC no emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 343 (132 y 211) Carcinoma esofágico torácico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) (I-III, T1-T4, N0-no especificado Finalidad definitiv	Alto	Sí	No	No	34,9 % vs. 20,4 % p=0,001	0,82 (0,71 a 0,94)	652 vs. 796 por 1.000 -144 (-231 a -45)	En 1 ECA con un total de 107 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la SLP a 3 años entre los grupos tratados con PT y RT de fotones.  2,6 Muy baja
		Suh, 2021 (98) OC no emparejado PT con haz de barrido y RT de fotones (3D-CRT, e IMRT) N = 77 (48 y 29) Cáncer esofágico (T1-3) Finalidad definitiv	Alto	No	No		NR p=0,72 (curva de Kaplan-Meier)			En 3 estudios OC con un total de 484 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la SLP a 1 y 5 años entre los grupos de PT y RT de fotones (2 estudios), o la PT conllevó una mayor SG a 5 años (1 estudio).  1,2,4,5 Muy baja

3D-CRT: radioterapia conformacional tridimensional; ECA: ensayo controlado aleatorizado; IMPT: protonterapia de intensidad modulada; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia

1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional

2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.

3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.

4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).

5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones dife entes teniendo en cuenta las DMI.

6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones ext emadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.

Estudios en marcha

Se han identificado 3 ECA en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Cáncer pancreático – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyó 1 estudio con diseño OC sin emparejamiento entre grupos [Maemura et al., 2017 (102)]. Las características del estudio se presentan de manera detallada en el Anexo 4. No se reportó la finalidad del tratamiento.

Maemura et al., 2017 (102) es un estudio con diseño OC prospectivo realizado en Japón. El objetivo principal fue comparar los resultados clínicos de la PT y los de la quimioradioterapia convencional mediante RT hiperfraccionada acelerada después de la QT de inducción, en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado. Se incluyeron pacientes tratados entre enero de 2010 y diciembre de 2015. No se reportó el tiempo medio de seguimiento. La población de estudio fueron pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado y tratados, bien con PT con haz de barrido (n=10) o con RT hiperfraccionada acelerada (n=15). La edad promedio fue de 64,5 años (rango 46 a 73) en el grupo de PT y de 64,2 años (rango 43 a 83) en el grupo de RT; hubo un 50 % y 53,3 % de mujeres, respectivamente. El estadio tumoral no fue reportado. La dosis de radiación fue de 50 GyE en 25 fracciones (o dosis de 67,5 GyE si se determinó que el paciente se podía beneficiar de una escala de dosis) en el grupo de PT, y de 56 Gy administrada dos veces al día en dosis de 1,4 Gy en el grupo de RT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, control tumoral, progresión local, incidencia de metástasis y toxicidad aguda.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo del estudio en cuanto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. El estudio tenía un riesgo de sesgo moderado-alto tanto con respecto a desenlaces de seguridad como de efectividad. La valoración de cada dominio realizada con la herramienta ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, el estudio reportó resultados sobre EA agudos, concretamente sobre EA totales G4, leucopenia G3, trombocitopenia G2 y neutropenia, anemia, malestar, náusea, anorexia y úlceras G2, G3 y G4 según CTCAE v4.0. No se reportaron resultados sobre EA crónicos o tardíos o neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, se reportaron resultados de SG a

1, 2 y 3 años, así como de progresión de la enfermedad medida como progresión local y progresión distante. No se reportaron resultados de calidad de vida ni de satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 18).

Tabla 18. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer pancreático en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA totales G4 según CTCAE v4.0	NR	Maemura, 2017 (102) OC no emparejado PT con haz de barrido; RT hiperfraccionada acelerada N=25 (10 y 15) Cáncer pancreático localmente avanzado no resecable (NR) Finalidad NR	Moderado- alto	NA	No	Sí	0 % vs. 0 % NE	No hubo eventos	No hubo eventos	En 1 estudio OC con un total de 25 pacientes, no hubo EA G4 en ninguno de los grupos tratados con PT con haz de barrido o con RT hiperfraccionada acelerada basada en fotones..  4 Muy baja
Leucopenia G3 según CTCAE v4.0	NR	Maemura, 2017 (102) (ver arriba)	Moderado- alto	NA	No	Sí	0 % vs. 20 % NE	0,21 (0,01 a 3,64)	45 vs. 219 por 1.000 -174 (-216 a 576)	En 1 estudio OC con un total de 25 pacientes, no hubo EA G4 en ninguno de los grupos tratados con PT con haz de barrido o con RT hiperfraccionada acelerada basada en fotones..  4,6 Muy baja
EA crónicos o tardíos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA crónicos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.

Tabla 18. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer pancreático en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
SG	1 año	Maemura, 2017 (102) (ver arriba)	Moderado-alto	NA	No	Sí	80 % vs. 86,7 % NE	1,5 (0,25 a 8,98)	200 vs. 133 por 1.000 67 (-100 a 1064)	En 1 estudio OC con un total de 25 pacientes, hubo pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SG a 1, 2 y 3 años.  4,6 Muy baja
	2 años		Moderado-alto	NA	No	Sí	45 % vs. 33,3 % NE	0,75 (0,37 a 1,53)	500 vs. 667 por 1.000 -167 (-423 a 356)	
	3 años		Moderado-alto	NA	No	Sí	22,5 % vs. 26,6 % NE	1,09 (0,71 a 1,69)	800 vs. 733 por 1.000 67 (-215 a 503)	
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
ND										No se halló evidencia sobre SLP de la PT en comparación con la RT de fotones.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia										
1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional										
2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.										
3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.										
4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).										
5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones dife entes teniendo en cuenta las DMI.										
6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones ext emadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

No se han identificado estudios en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Hepatocarcinoma – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 5 estudios, concretamente 2 estudios con diseño OC con emparejamiento entre grupos [Cheng et al., 2020 (103) y Hasan et al, 2019 (104)] y 3 estudios con diseño OC no emparejados (Sanford et al, 2019 (105), De et al., 2021 (106) y Hsieh et al., 2024 (107)). Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Los 5 estudios empleaban RT externa con finalidad curativa, definitiva o ablativa.

Cheng et al, 2020 (103) es un estudio con diseño OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos realizado en Taiwán. El objetivo principal fue comparar los resultados clínicos de PT y la RT basada en fotones utilizando datos provenientes de bases de datos multiinstitucionales y analizados con emparejamiento por puntuación de propensión. Se incluyeron pacientes diagnosticados y tratados entre enero de 2007 y enero de 2018. El seguimiento fue de aproximada 3 y 5 años para el grupo de PT y el de RT de fotones, respectivamente, de la cohorte emparejada. La población de estudio fueron pacientes con carcinoma hepatocelular primario tratados bien con PT (n=64 totales, n=55 emparejados) o bien con RT basada en fotones (n=349 totales, n=55 emparejados). En el grupo tratado con PT, la edad promedio fue de $63,9 \pm 13,14$ años y hubo un 20 % de mujeres; en el grupo tratado con RT, la edad promedio fue de $62,27 \pm 11,79$ años y hubo un 12,7 % de mujeres. La distribución de los pacientes por estadio del tumor en el grupo de PT vs. RT de fotones fue: 30,9 % vs. 32,7 % de pacientes en estadio I/II, 60 % vs. 56,4 % en estadio III, 9,1 % vs. 10,9 % en estadio IVA. Las medianas de dosis de radiación fueron de 96.56 Gy RBE (rango, 96.56–96.56) en el grupo de PT y de 62.5 Gy RBE (rango, 58.5–76.2) en el grupo de RT de fotones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG y la toxicidad aguda (enfermedad hepática inducida por la radiación).

Hasan et al, 2019 (104) es un estudio con diseño OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue identificar los patrones de práctica y los resultados de los casos de carcinoma hepatocelular no quirúrgico tratados definitivamente con SBRT o PT utilizando la Base de Datos Nacional del Cáncer americana (NCDB). Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2004 y 2015. La mediana de seguimiento fue de 44,8 meses (RIC de 29,9 a 65,5 meses). La población de estudio fueron pacientes con carcinoma hepatocelular tratados bien con PT con haz de barrido (n=71 totales, n=56 emparejados) o con SBRT (n=918 totales, n=56 emparejados). La mediana de edad era de 65 años (37,5 % mayores de 65 años) y había un 30,4 % y un 26,8 % de mujeres en el grupo

de PT y de SBRT, respectivamente. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. SBRT) fue: 64,3 % y 69,6 % en estadio T1; 35,7 % y 30,4 % en estadio T2, y todos N0/M0. Las medianas de dosis de radiación fueron de 98 Gy10 (RIC de 98 a 113 Gy10) en 15 fracciones en el grupo de PT y de 100 Gy10 (RIC de 79,2 a 124,8 Gy10) en 5 fracciones en el grupo de RT. Como desenlace comparativo se reportó la SG.

Sanford et al, 2019 (105) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los resultados de los pacientes tratados por carcinoma hepatocelular con PT o RT de protones y evaluar si la diferencia en supervivencia persistía después de controlar por las características basales de los pacientes. Se incluyeron pacientes tratados entre junio de 2008 y diciembre de 2017. La mediana de seguimiento fue de 14 meses. La población de estudio fueron pacientes con carcinoma hepatocelular tratados bien con PT ablativa (n=49) o con IMRT o VMAT (n=84). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 65 años (RIC, 60-74 años) y hubo un 20 % de mujeres, mientras que en el grupo tratado con RT de fotones, la mediana de edad fue de 69 años (RIC de 61 a 79 años) y hubo un 37 % de mujeres. No se reportó el estadio tumoral. La mediana de dosis en hígado fue de 22 Gy (RIC de 17 a 28 Gy) en el grupo de PT y de 22 Gy (RIC de 19 a 25 Gy) en el grupo de RT, con una de número de dosis de 67 Gy (RIC de 60 a 70 Gy). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron el fallo local, recurrencia local-regional, SG y toxicidad (enfermedad hepática inducida por la radiación).

De et al., 2021 (106) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue caracterizar el impacto de la linfopenia relacionada con el tratamiento en los resultados de pacientes con carcinoma hepatocelular y dilucidar el impacto de la PT y RT de fotones en los recuentos de linfocitos y los resultados clínicos. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2006 y 2016. La mediana de seguimiento fue de 16,7 meses (rango de 1 a 117 meses). La población de estudio fueron pacientes con carcinoma hepatocelular, con una mediana de edad de 66 años (rango 19 a 90 años) y un 22 % de mujeres. El 40 % de los pacientes estaban en estadio I-II y el 60 % en estadio III-IV. Los pacientes fueron tratados bien con PT de tipo no especificado (n=40) o con IMRT o VMAT (n=103). En el grupo tratado con PT, la mediana de dosis de radiación fue de 68 GyE (rango 30 a 100 GyE) en una mediana de 15 fracciones (rango 10 a 30). En el grupo tratado con IMRT o VMAT, la mediana de dosis de radiación fue de 60 GyE (rango 35 a 100 GyE) en una mediana de 15 fracciones (rango 3 a 34). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la SG, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis distante y la toxicidad aguda (linfopenia y descompensación hepática).

Hsieh et al., 2024 (107) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en Taiwán. El objetivo principal fue informar los atributos clínicos

y dosimétricos de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable de gran tamaño (>5 cm) sometidos a PT o RT de fotones. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2014 y 2018. La mediana de seguimiento fue de 47 meses (rango de 6 a 89). La población de estudio fueron pacientes adultos con carcinoma hepatocelular tratados bien con PT de tipo no especificado (n=105) o bien con RT de fotones (estereotáctica, hipofraccionada o fraccionada convencional) (n=54). El 64 % y el 80 % de los pacientes en el grupo de PT y RT de fotones, respectivamente, eran más jóvenes de 70 años, y hubo un 29 % y un 19 % de mujeres. En el grupo tratado con PT, la dosis de radiación diana promedio fue de $96,2 \pm 8,1$ Gy (BED10), mientras que en el grupo tratado con RT de fotones, esta fue de $67,3 \pm 16,4$ Gy (BED10). Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda, SG, supervivencia libre de progresión y control local.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios con respecto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, 1 estudio tenía un riesgo de sesgo alto en cuanto a seguridad (106), 1 un riesgo moderado-alto (107), y 3 no tenían desenlaces de seguridad primarios, por lo que no se valoró el riesgo de sesgo. En cuanto a efectividad, 1 estudio tenía un riesgo de sesgo alto (105) y 4 un riesgo de sesgo moderado-alto (103, 104, 106, 107). La valoración de cada dominio realizada con la herramienta ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, 3 de los 5 estudios reportaron resultados sobre EA agudos (103, 106, 107), concretamente sobre enfermedad hepática inducida por la radiación clásica (103) o clásica y no clásica (107), linfocitopenia G3+, G3/G4 y G4 (106, 107) y sangrado de tracto genitourinario G3/G4 (107). No se reportaron resultados sobre EA crónicos o tardíos o neoplasias secundarias a la irradiación.

Con respecto a efectividad clínica, los 5 estudios (103-107) reportaron resultados de SG (103), SG al año (104, 107), 2 años (105, 107), 3 años (104, 107), y la mediana de tiempo de SG (105-107). Además, 3 estudios reportaron resultados de progresión de la enfermedad (105-107) midiendo diferentes tipos de desenlaces, tales como fallo local (105), fallo local y regional (105), control local al año (107), a los 2 años (105, 107) y a los 3 años (107) así como recurrencia local-regional (105), mediana del tiempo de supervivencia libre de enfermedad y libre de metástasis distante (106) y SLP al año, 2 años y 3 años (107). No se reportaron resultados de calidad de vida ni de satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 19).

Tabla 19. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para hepatocarcinoma en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
Linfocitopenia G3+ según CTCAE v4.0	NR	De, 2021 (106) OC no emparejado PT (tipo no especificado); IM T o VMAT N=143 (40 y 103) Carcinoma hepatocelular irreseccable (I-IV) Finalidad definitiv	Alto	No	No	Sí	55 % vs. 72 % p=0,04	0,77 (0,56 a 1,04)	550 vs. 718 por 1.000 -168 (-313 a 28)	En 2 estudios OC con un total de 302 pacientes, la PT conllevó menor frecuencia de linfocitopenia G3+, G3/ G4 y G4. Los estudios diferían en parte en cuanto al comparador.  1,2,5 Muy baja
*Linfocitopenia G3/G4	NR	Hsieh, 2024 (107) OC no emparejado PT de difusión pasiva; SBRT o IMRT N=159 (105 y 54) Carcinoma hepatocelular inoperable (NR) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No	No	Sí	39 % vs. 64,8 % p=0,003	0,6 (0,44 a 0,82)	390 vs. 648 por 1.000 -258 (-361 a -116)	
Linfocitopenia G4 según CTCAE v4.0		De, 2021 (106) (ver arriba)	Alto	No	No	Sí	8 % vs. 23 % p=0,007	0,32 (0,1 a 1,01)	75 vs. 233 por 1.000 -158 (-209 a 2)	

Tabla 19. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para hepatocarcinoma en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Sangrado de tracto genitourinario G3/G4		Hsieh, 2024 (107) OC no emparejado PT de difusión pasiva; SBRT o IMRT N=159 (105 y 54) Carcinoma hepatocelular inoperable (NR) Finalidad definitiv	Moderado- alto	NA	No	Sí	7,6 % vs. 27,8 % p=0,001	0,27 (0,12 a 0,61)	76 vs. 278 por 1.000 -202 (-244 a -110)	En 1 estudio OC con un total de 159 pacientes, la PT conllevó menor frecuencia de sangrado de tracto genitourinario G3/G4.  1,5 Muy baja
EA crónicos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA crónicos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.

Tabla 19. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para hepatocarcinoma en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
Mediana del tiempo de SG	NR	Sanford, 2019 (105) OC no emparejado PT; IMRT o VMAT N=133 (49 y 84) Carcinoma hepatocelular no metastásico inoperable (NR) Finalidad ablativa	Alto	No	No	No	31 vs. 14 meses NE	NE	NE	En 3 estudios OC con un total de 435 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de supervivencia, pero en 1 caso de desconoce la significación estadística 1 estudio difería parcialmente de los otros 2 en cuanto al comparador (SBRT).
		De, 2021 (106) OC no emparejado PT (tipo no especificado); IM T o VMAT N=143 (40 y 103) Carcinoma hepatocelular irresecable (I-IV) Finalidad definitiv								En 3 estudios OC con un total de 404 pacientes, la PT conllevó una mayor SG al año, 2 años y 3 años. Los estudios diferían en parte con respecto a comparador (2 incluyen SBRT). En 1 estudio OC con un total de 110 pacientes, la PT conllevó un menor riesgo instantáneos de SG hasta los 3 años.  1,2 Muy baja

Tabla 19. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para hepatocarcinoma en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mediana del tiempo de SG	NR	Hsieh, 2024 (107) OC no emparejado PT de difusión pasiva; SBRT o IMRT N=159 (105 y 54) Carcinoma hepatocelular inoperable (NR) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No	No	No	18,9 vs. 8,3 meses p <0,001	NE	NE	En 3 estudios OC con un total de 435 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de supervivencia, pero en 1 caso de desconoce la significación estadística 1 estudio difería parcialmente de los otros 2 en cuanto al comparador (SBRT). En 3 estudios OC con un total de 404 pacientes, la PT conllevó una mayor SG al año, 2 años y 3 años. Los estudios diferían en parte con respecto a comparador (2 incluyen SBRT). En 1 estudio OC con un total de 110 pacientes, la PT conllevó un menor riesgo instantáneos de SG hasta los 3 años. ^{1,2} Muy baja

Tabla 19. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para hepatocarcinoma en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	1 año	Hasan 2019 (104) OC emparejado PT con haz de barrido; SBRT N=112 (56 y 56) Carcinoma hepatocelular irreseccable en estadio temprano (T1-T2/N0/M0) Finalidad curativa	Moderado- alto	No	No	Sí	76,5 % vs. 64,3 % p=0,01	0,65 (0,36 a 1,17)	232 vs. 357 por 1.000 -125 (-229 a 63)	En 3 estudios OC con un total de 435 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de supervivencia, pero en 1 caso de desconoce la significación estadística 1 estudio difería parcialmente de los otros 2 en cuanto al comparador (SBRT).
		Hsieh, 2024 (107) (ver arriba)	Moderado- alto	No	No	No	67,8 % vs. 33,3 % NE	0,49 (0,35 a 0,68)	324 vs. 667 por 1.000 -343 (-435 a -215)	
	2 años	Sanford, 2019 (105) (ver arriba)	Alto	No	No	No	59,1 % vs. 28,6 % NE	0,57 (0,4 a 0,82)	408 vs. 714 por 1.000 -306 (-430 a -127)	Los estudios diferían en parte con respecto a comparador (2 incluyen SBRT). En 1 estudio OC con un total de 110 pacientes, la PT conllevó un menor riesgo instantáneos de SG hasta los 3 años.
		Hsieh, 2024 (ver arriba)	Moderado- alto	No	No	No	40,2 % vs. 18,5 % NE	0,74 (0,6 a 0,9)	600 vs. 815 por 1.000 -215 (-324 a -81)	
	3 años	Hasan 2019 (104) (ver arriba)	Moderado- alto	No	No	Sí	36,7 % vs. 30 % p=0,01	0,9 (0,69 a 1,17)	625 vs. 696 por 1.000 -71 (-217 a 120)	 Muy baja

Tabla 19. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para hepatocarcinoma en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SG	3 años	Hsieh, 2024 (107) (ver arriba)	Moderado- alto	No	No	No	29,5 % vs. 9,3 % HR=0,157 [IC 95 %, 0,062-0,395] p <0,001	0,78 (0,67 a 0,9)	705 vs. 907 por 1.000 -202 (-301 a -88)	En 3 estudios OC con un total de 435 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de supervivencia, pero en 1 caso de desconoce la significación estadística
Cociente de riesgos instantáneos de SG (hazard ratio)	Hasta los 3 años	Cheng, 2020 (103) OC emparejado PT; RT de fotones N=110 (55 y 55) Carcinoma hepatocelular primario (I-IVA) Finalidad curativa	Moderado- alto	NA	No	No	HR=0,56 [IC 95 %, 0,33- 0,96] p=0,032	NE	NE	1 estudio difería parcialmente de los otros 2 en cuanto al comparador (SBRT). En 3 estudios OC con un total de 404 pacientes, la PT conllevó una mayor SG al año, 2 años y 3 años. Los estudios diferían en parte con respecto a comparador (2 incluyen SBRT). En 1 estudio OC con un total de 110 pacientes, la PT conllevó un menor riesgo instantáneos de SG hasta los 3 años.  1,2 Muy baja

Tabla 19. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para hepatocarcinoma en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
Mediana de tiempo de SLP	NR	Hsieh, 2024 (107) OC no emparejado PT de difusión pasiva; SBRT o IMRT N=159 (105 y 54) Carcinoma hepatocelular inoperable (NR) Finalidad definitiv	Moderado- alto	NA	No	No	7,4 vs. 3,3 meses p=0,001	NE	NE	En 1 estudio OC con un total de 159 pacientes, la PT conllevó una mayor mediana de tiempo de SLP y una mayor SLP hasta los 3 años.  1,6 Muy baja
SLP	1 año	Hsieh, 2024 (107) (ver arriba)	Moderado- alto	NA	No	No	32,9 % vs. 11,1 % NE	0,75 (0,64 a 0,88)	667 vs. 889 por 1.000 -222 (-324 a -103)	
	2 años		Moderado- alto	NA	No	Sí	9,6 % vs. 5,6 % NE	0,96 (0,88 a 1,05)	905 vs. 944 por 1.000 -39 (-117 a 46)	
	3 años		Moderado- alto	NA	No	Sí	8,5 % vs. 5,6 % HR=0,438 [IC 95 %, 0,293-0,657] p<0,001	0,97 (0,89 a 1,06)	914 vs. 944 por 1.000 -30 (-106 a 54)	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia

1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional

2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.

3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.

4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).

5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones dife entes teniendo en cuenta las DMI.

6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones ext emadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.

Estudios en marcha

Se ha identificado 1 ECA en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Cáncer anal – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyó 1 estudio con diseño OC sin emparejamiento (Mohiuddin et al., 2021) (108). Las características del estudio se presentan de manera detallada en el Anexo 4. El estudio empleó la RT externa con finalidad definitiva.

Mohiuddin et al., 2021 (108) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue determinar si la IMPT se asocia con una toxicidad aguda menor que la IMRT que utiliza fotones. Se incluyeron pacientes diagnosticados y tratados entre octubre de 2012 y marzo de 2018. La mediana de seguimiento fue de 30 meses. La población de estudio fueron pacientes con carcinoma de células escamosas anal, con una edad promedio de 62 años (rango, 23-88 años) y un 73 % de mujeres. Estos fueron tratados bien con IMPT con haz de barrido (n=58) o con IMRT (n=150). La mayoría de los pacientes (81 % en grupo IMPT y 74 % en grupo IMRT) recibieron una dosis de radiación del tumor primario de entre 5040 y 5400 cGy. La distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: I 13 %, IIA 30 %, IIB 6 %, IIIA 25 %, IIIB 1 %, IIIC 23 %, and IV 1 %; T0 1 %, T1 16 %, T2 52 %, T3 24 %, T4 7 %; N0 50 %, N1a 42 %, N1b 0 %, N1c 8 %; M0 98 %, M1 2 %. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda, crónica, supervivencia libre de recurrencia local-regional, supervivencia libre de progresión.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo del único estudio (108) incluido en cuanto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, el estudio tenía un riesgo de sesgo moderado-alto tanto con respecto a desenlaces de seguridad como de efectividad. La valoración de cada dominio, así como su justificación y la valoración global se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, el estudio (108) reportó resultados sobre EA agudos (EA totales G2+ y G3+) y crónicos a los 2 años (EA totales G3+). No se reportaron resultados sobre neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, el estudio (108) reportó resultados sobre progresión de la enfermedad, midiendo diferentes tipos de desenlaces, tales como SLP y SL de recurrencia local-regional. No se reportaron resultados sobre calidad de vida y satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 20).

Tabla 20. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer anal en población adulta

Cáncer anal en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA agudos totales G3+		Mohiudinn, 2021 (108) OC sin emparejamiento IMPT con haz de barrido; IMRT N=208 (58 y 150) Carcinoma de células escamosas anal (I-IV; T0-T4; N0-N1c; M0-M1; mayoría M0) Finalidad definitiv	Moderado-alto	NA	No	No	67 % vs. 68 % p=0.96	0,99 (0,8 a 1,22)	672 vs. 680 por 1.000 -8 (-135 a 150)	En 1 estudio OC con un total de 208 pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ent e la PT y la RT de fotones en los EA agudos totales G3+.  1 Baja
EA crónicos graves										
EA tardíos totales G3+	2 años	Mohiudinn, 2021 (108) (ver arriba)	Moderado-alto	NA	No	No	Incidencia acumulada: 1,8 % vs. 3,5 % p=0,88	NE	NE	En 1 estudio OC con un total de 208 pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ent e la PT y la RT de fotones en la incidencia acumulada de EA tardíos totales G3+ a los 2 años.  1 Baja

Tabla 20. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer anal en población adulta (continuación)

Cáncer anal en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICA										
Mortalidad y supervivencia global										
ND										No se halló evidencia sobre mortalidad ni SG de la PT en comparación con la RT de fotones.
Progresión: supervivencia libre de progresión										
SLP		Mohiudinn, 2021 (108) (ver arriba)	Moderado-alto	NA	No	No	HR (multivariado) =0,75 [IC 95 %, 0,28-2,0] p=0,56	NE	NE	En 1 estudio con un total de 208 pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la PT y la RT de fotones con respecto a SLP.  Baja
ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia 1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional 2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles. 3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia. 4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total). 5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones diferentes teniendo en cuenta las DMI. 6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones extremadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

Se ha identificado 1 ECA en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

V.1.2.5 Sistema genitourinario

Cáncer de próstata – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 14 estudios, concretamente 1 ECA [Khmelevsky, 2018 (109)], 8 estudios OC con emparejamiento entre grupos [Barsky, 2021 (110), Dutz, 2019 (111), Fang, 2015 (112), Liu 2021 (113), Pan 2018 (114), Santos 2019 (115), Sheets 2012 (116), Yu 2013 (117)] y 5 estudios OC sin emparejamiento entre grupos [Bai, 2020 (118), Gray, 2013 (119), Hoppe, 2014 (120), Lukez 2023 (121), Vapiwala 2021 (122)]. Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. De los 14 estudios, 10 empleaban RT externa con finalidad definitiva, adyuvante o de rescate, mientras que 4 estudios no especificaron la finalidad.

Khmelevsky et al., 2018 (109) es un estudio con diseño ECA realizado en Rusia. El objetivo principal fue comparar la calidad de los nuevos métodos de fotones-protones hipofraccionados y la irradiación de fotones tradicional en pacientes con cáncer de próstata con un alto riesgo de afectación de los ganglios linfáticos pélvicos. Se incluyeron pacientes entre los años 2000 y 2011 tratados con RT de fotones con un boost de PT (n=116) o únicamente con RT de fotones (n=173). La edad promedio de los pacientes fue de $66,9 \pm 6,4$ años en el grupo tratado con protones y de $69,0 \pm 5,8$ años en el grupo tratado únicamente con fotones. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación TNM (grupo PT vs. RT de fotones) fue: 11,2 % y 16,6 % en estadio T1N0M0; 41,1 % y 39,3 % en estadio T2N0M0; 47,6 % y 44,0 % en estadio T3-4N0M0; 6,1 % y 5,1 % en estadio T2-3N1M0. La dosis en el grupo de PT fue de 44,0 – 46,0 Gy en 22-23 fracciones diarias, además de PT a una dosis final de 28,0-28,8 Gy (RBE). Se probaron 3 variantes de fraccionamiento de PT: 8 fracciones diarias de 3,0 Gy (RBE); 5 fracciones de 4,0 Gy (RBE) en 3-5 fracciones por semana; 3 fracciones de 5,5 Gy (RBE) en 3 fracciones por semana. La dosis total en próstata fue de 72,8; 72,0 o 72,0 Gy (RBE). La dosis en el grupo de RT de fotones fue de 12-14 fracciones de 2 Gy, hasta 68,0-72,0 Gy. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda, toxicidad tardía, SG y SLP.

Barsky et al., 2021 (110) es un estudio con diseño OC prospectivo con emparejamiento entre grupos realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue realizar un análisis de casos emparejados de los resultados del control de la enfermedad a largo plazo y los patrones de fracaso entre PT e IMRT en el entorno posterior a la prostatectomía radical. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2009 y 2017. La mediana de seguimiento fue de 59

meses (rango de 16 a 87 meses para PT y de 3 a 128 meses para IMRT). La población de estudio fueron pacientes con cáncer de próstata tratados bien con PT con haz de barrido postoperatoria (n=65 tras emparejamiento) o con IMRT postoperatoria (n=195 tras emparejamiento). En el grupo tratado con PT, la media de edad $\pm$ DE fue de $63,1 \pm 7,3$ años, mientras que en el grupo tratado con IMRT fue de $60,1 \pm 6,1$ años. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT e IMRT) fue: 64,6 % y 54,4 % en estadio $<T3$; 35,4 % y 45,6 % en estadio T3. Las medianas de dosis fueron de $70,5 \pm 1,6$ Gy en el grupo de PT y de $70,4 \pm 1,0$ Gy en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la mortalidad específica, mortalidad por todas las causas, fallo bioquímico, fallo local, fallo regional y fallo distal.

Dutz et al., 2019 (111) es un estudio con diseño OC prospectivo con emparejamiento entre grupos realizado en Alemania. El objetivo principal fue comparar toxicidades tempranas y tardías, parámetros dosimétricos y calidad de vida entre la PT fraccionada convencionalmente y la IMRT en pacientes con cáncer de próstata. Se incluyeron pacientes tratados entre enero de 2015 y marzo de 2017. La mediana de seguimiento fue de 12 meses después de la RT. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado y tratados, bien con PT con haz de barrido (n=31 totales, n=29 emparejados) o bien con IMRT (n=57 totales, n=29 emparejados). La mediana de edad fue de 70,4 años (rango 49,3 a 83,6) y de 74,9 años (rango 65,9 a 83,8) en el grupo tratado con PT y con IMRT, respectivamente. No se especifica la distribución de los pacientes por estadio del tumor. La mediana de dosis prescritas fueron de 74 Gy (rango 74 a 76) en el grupo de PT y de 78 Gy (rango 74 a 78) en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la calidad de vida (EORTC QLQ-C30), la toxicidad aguda y la toxicidad tardía.

Fang et al., 2015 (112) es un estudio con diseño OC prospectivo con emparejamiento entre grupos realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar las tasas de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria aguda y tardía en pacientes con cáncer de próstata que recibieron IMRT o PT. Se incluyeron pacientes tratados con PT entre enero 2010 y diciembre 2012 que se emparejaron con pacientes tratados con IMRT entre julio 2009 y diciembre 2012. La mediana de seguimiento fue de 47 meses (rango 5 a 65) para el grupo de IMRT y de 29 meses (rango 5 a 50) para el grupo de PT. La población de estudio fueron pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado (sin evidencia de enfermedad extraprostática o afectación de nodos linfáticos) tratados bien con PT con haz de barrido (n=181 totales, n=94 emparejados) o con IMRT (n=213 totales, n=94 emparejados). La distribución de pacientes por grupos de edad (PT vs. IMRT) fue: 40-49 años: 0 %; 50-59 años: 26,6 y 19,1 %; 60-69 años: 50 y 46,8 %; 70-79 años: 21,3 y 30,9 %; ≥ 80 años: 2,1 y 3,2 %. Las dosis prescritas fueron de 79,2 Gy(EBR) en 44 fracciones.

Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda y tardías gastrointestinales y genitourinarias (CTCAE).

Liu et al., 2021 (113) es un estudio con diseño OC retrospectivo con emparejamiento realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue estudiar de manera retrospectiva a partir de datos de la Base Nacional de Datos sobre el Cáncer (NCDB) si la PT produce una mejor supervivencia general que las modalidades de radiación convencionales (RT externa y braquiterapia) en pacientes con cáncer de próstata localizado. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2004 y 2015. La mediana de seguimiento fue de 62,5 meses para el grupo de PT y de 76,5 meses para el grupo de RT convencional. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de próstata localizado tratados bien con PT con haz de barrido (n=4.900 totales, n=1.860 emparejados) o bien con IMRT o RT de fotones conformacional (n=158.111 totales, n=1.860 emparejados). La edad promedio fue de 66,58 $\pm$ 7,66 años y de 67,22 $\pm$ 7,68 años en el grupo tratado con PT y con RT convencional, respectivamente. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. RT) fue: 63,3 % y 63,9 % en estadio T1; 33,9 % y 34,2 % en estadio T2; 2,8 % y 1,8 % en estadio T3. El promedio $\pm$ DE de dosis regional y boost fueron de 80,8 Gy $\pm$ 24,7 Gy en el grupo de PT y de 79,2 Gy $\pm$ 37,7 Gy en el de RT. Como desenlace comparativo se reportó la SG.

Pan et al., 2018 (114) es un estudio con diseño OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar las toxicidades y el coste de la PT y la SBRT con la IMRT para el cáncer de próstata en hombres menores de 65 años con seguro privado. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2008 y 2015. La mediana de seguimiento fue de 23 meses. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de próstata, de los cuales el 29 % tenían 55 años o menos de edad, tratados bien con PT de tipo no especificado (n=693 emparejados), SBRT (no considerada intervención de interés en el contexto del presente informe) o bien con IMRT (n=3.465 emparejados). No se reportó la dosis de radiación para ninguno de los grupos. Como desenlace comparativo se reportó la toxicidad crónica.

Santos et al., 2019 (115) es un estudio con diseño OC retrospectivo con emparejamiento realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue realizar un análisis comparativo de cohortes de casos emparejados sobre los resultados de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal en pacientes con cáncer de próstata tratados con IMRT postoperatoria o con PT. Se incluyeron pacientes tratados entre enero de 2009 y diciembre de 2017. La mediana de seguimiento fue de 46,1 meses (rango de 13,4 a 76,3) para el grupo de PT y de 48,6 meses (rango de 2,1 a 117,4) para el grupo de RT basada en fotones. La población de estudio fueron pacientes con adenocarcinoma de próstata tratados bien con PT con haz de barrido (n=70 emparejados) o bien con IMRT (n=197 emparejados). En ambos grupos tratados, la mediana de edad

al diagnóstico fue de 60 años (rango 42 a 77). La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T y N fue: 50,6 % T2; 47,9 % T3; 1,5 % en estadio T desconocido; 95,9 % N0; 1,1 % N1 y 3 % desconocido. Las medianas de dosis prescritas fueron de 70,2 Gy (RBE) (rango 66 a 75,6 Gy) en el grupo de PT y de 70,2 Gy (RBE) (rango 66 a 75,6 Gy) en el grupo de IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda y crónica.

Sheets et al., 2012 (116) es un estudio con diseño OC retrospectivo emparejado realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue determinar la morbilidad comparada y el control de la enfermedad de la IMRT, la PT y la RT conformada para el tratamiento primario del cáncer de próstata. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2000 y 2007. La mediana de seguimiento fue de 50 meses (rango de 0,3 a 90,2 meses) para el grupo de PT y de 46 meses (rango de 0,4 a 88,3 meses) para el grupo de RT. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de próstata localizado primario tratados bien con PT (tipo no especificado) (n=685, n=684 emparejados) o bien con IMRT (n=9.437, n=684 emparejados). La edad al diagnóstico fue de ≥ 75 años en el 29,8 % y 27,9 % de los pacientes del grupo tratado con PT e IMRT, respectivamente. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. IMRT) fue: 50,7 % y 50,6 % en estadio T1; 45,9 % y 46,6 % en estadio T2; 3,4 % y 3,4 % en estadio T3-T4. No se reportó la dosis de radiación. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron el control de la enfermedad y la morbilidad asociada a la radiación (toxicidad crónica).

Yu et al., 2013 (117) es un estudio con diseño OC retrospectivo con emparejamiento realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue investigar, a partir de una muestra de beneficiarios de Medicare con cáncer de próstata, los patrones y el coste de la administración de PT, así como la toxicidad temprana relacionada con el tratamiento con PT en comparación con IMRT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2008 y 2009 y seguidos durante 6 y 12 meses. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de próstata en estadio temprano, de los cuales el 93,3 % tenían entre 66 y 79 años. Los pacientes fueron tratados bien con PT (tipo no especificado) (n=553 pacientes totales, n=421 pacientes emparejados para toxicidad a los 6 meses y n=314 pacientes emparejados para toxicidad a los 12 meses) o bien con IMRT (n=27.094 pacientes totales, n=842 pacientes emparejados para toxicidad a los 6 meses y n=628 pacientes emparejados para toxicidad a los 12 meses). La dosis de radiación no fue reportada. Como desenlace comparativo, se reportó la toxicidad crónica.

Bai et al., 2020 (118) es un estudio con diseño OC prospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue evaluar prospectivamente las diferencias agudas en los resultados informados por los pacientes relativos a los dominios intestinal y urinario entre pacientes tratados con IMRT o con PT para el cáncer de próstata clínicamente localizado. Se incluyeron pacientes

tratados entre abril 2015 y marzo 2018. En relación con el seguimiento, se administró un cuestionario de calidad de vida al finalizar la intervención y a los 3 meses. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de próstata tratados bien con PT con haz de barrido (n=105) o con IMRT (n=157). En el grupo tratado con PT, la edad promedio fue de 70,4 años (rango 44 a 88) y en el grupo tratado con IMRT, 71,5 años (rango 54 a 84). La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. IMRT) fue: 39,0 % y 48,4 % en estadio T1; 61,0 % y 51,6 % en estadio T2. Las dosis fueron de 60 Gy en 20 fracciones (31,4 % de los pacientes), 70,2 Gy en 26 fracciones (52,4 %) y 78 Gy en 39 fracciones (16,2 %) en el grupo de PT y de 60 Gy en 20 fracciones (47,8 %), 70,2 Gy en 26 fracciones (42,7 %) y 78 Gy en 39 fracciones (9,6 %) en el grupo de IMRT. Como desenlace comparativo se reportó la calidad de vida (cuestionario EPIC-26).

Gray et al., 2013 (119) es un estudio con diseño OC prospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue reportar datos de calidad de vida informados por los pacientes para 3 cohortes contemporáneas que recibieron tratamiento con monoterapia basada en 3D-CRT, IMRT o PT. Se incluyeron pacientes tratados entre agosto 2004 y diciembre 2008 con PT, entre marzo 2003 y marzo 2006 con IMRT o entre junio 1994 y agosto 2000 con 3D-CRT. La mediana de seguimiento fue de 24 meses. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de próstata localizado tratados bien con PT con haz de barrido (n=95), con IMRT (n=153) o con 3D-CRT (n=123). La mediana de edad fue de 64 años (rango 49 a 78) para el grupo de PT, 69 años (rango 47 a 83) para el grupo de IMRT y de 70 años (rango 54 a 82) para el grupo de 3D-CRT. En el grupo tratado con PT, la distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: 80 % en estadio T1, 20 % T2 y 1 % desconocido. En el grupo tratado con IMRT y 3D-CRT, la distribución fue: 80 % y 40 % en estadio T1, 20 % y 51 % en estadio T2, 0 % y 6 % en estadio T3 y 0 % y 3 % desconocido, respectivamente. Las medianas de dosis prescritas fueron de 74,0 a 82,0 Gy (EBR) en la cohorte PBT para el grupo de PT y de 66,4 a 79,2 Gy para la cohorte 3DCRT y de 75,6 a 79,2 Gy para la cohorte IMRT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron los cambios en la calidad de vida (PROMs), medida con la escala PCSI para los grupos PT y 3D-CRT y con el instrumento EPIC para el grupo IMRT.

Hoppe et al., 2014 (120) es un estudio con diseño OC prospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los resultados de calidad de vida informados por los pacientes después de la PT y la IMRT para cáncer de próstata. Se incluyeron pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con PT de difusión pasiva (n=1.243) entre los años 2006 y 2010 o con IMRT (n=204) entre marzo 2003 y marzo 2006. Se recogieron las puntuaciones postratamiento a los 6 meses, 1 año y 2 años para cada modalidad y se compararon con los datos iniciales. La edad promedio fue de 66 años (rango 40 a >89) en el grupo tratado con PT y de 69 años (rango 46 a 84) en el grupo tratado con IMRT. La distribución de los pacientes por

estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. IMRT) fue: 74 % y 73 % en estadio T1; 26 % y 27 % en estadio T2 y <1 % y 0 % en estadio T3. La PT se administró a una dosis de 76 a 82 Gy, a 1,8-2 Gy (RBE) por fracción, y la IMRT con una dosis de 75,6 a 79,4 Gy, a 1,8-2 Gy (RBE) por fracción. Como desenlace comparativo se reportó la calidad de vida medida con la escala EPIC-26.

Lukez et al., 2023 (121) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue caracterizar y comparar los resultados tardíos informados por los pacientes (PROs) después de recibir IMRT moderadamente hipofraccionada o PT para el cáncer de próstata localizado. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2002 y 2018. La mediana de seguimiento fue de 36 meses para el grupo de PT y de 24 meses para el grupo de IMRT. Los pacientes fueron tratados bien con PT con haz de barrido moderadamente hipofraccionada (n=485) o bien con IMRT moderadamente hipofraccionada (n=287). La edad promedio fue de 67 años $\pm$ 7 años. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T fue: 63,9 % en estadio T1c; 21,8 % en T2a; 9,6 % en T2b; 4,5 % en T2c; 0,3 % en estadio desconocido. La mediana de radiación fue de 7000 cGy (rango 6000 a 7250 cGy) en el grupo de PT y de 7020 cGy (rango 6000 a 7020 cGy) en el grupo de IMRT. Como desenlace comparativo se reportó la calidad de vida (IPSS y EPIC).

Vapiwala et al., 2021 (122) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los perfiles de toxicidad tardía de pacientes con cáncer de próstata en estadio temprano tratados con PT o IMRT moderadamente hipofraccionadas. Los pacientes fueron tratados entre los años 1998 y 2018. La mediana de seguimiento fue de 43,9 meses para el grupo de PT y de 80 meses para el grupo de IMRT. La población de estudio tenía adenocarcinoma de próstata en etapa temprana y habían recibido PT con haz de barrido moderadamente hipofraccionada (n=568) o bien IMRT moderadamente hipofraccionada (n=1.282). La mediana de edad fue de 67 años (rango 41 a 89 años). La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. IMRT) fue: 65,6 % en estadio T1c; 33,6 % en estadio T2; 0,8 % en estadio desconocido. La dosis de radiación total fue de 6000-7250 cGy en fracciones diarias de 250-300 cGy. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda y toxicidad crónica.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios en cuanto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, 2 estudios tenían un riesgo de sesgo moderado-alto (111, 115) y 2 estudios tenían un riesgo de sesgo alto (109, 122) con respecto a desenlace de seguridad. Un estudio tenía un riesgo de sesgo moderado-alto (113) y 2 estudios tenían un riesgo de sesgo alto (109, 110) con respecto a efectividad. Ocho estudios no reportaron ningún

desenlace priorizado ni para seguridad ni para efectividad, por lo que no se valoró el riesgo de sesgo (112, 114, 116-121). La valoración de cada dominio realizada con las herramientas RoB 2 y ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, 5 de los 14 estudios reportaron resultados sobre EA agudos, concretamente sobre EA genitourinarios G3+, G3-G4, G3, G2+, G2-G3 y G1-G2 (109, 111, 112, 115, 122), EA gastrointestinales G3-G4, G3, G2+, G2-G3, G1+ y G1-G2 (109, 111, 112, 115, 122), EA sistémicos G2+ (115) y disfunción eréctil G2+ (115). Ocho estudios reportaron resultados sobre EA crónicos o tardíos, concretamente sobre EA genitourinarios o urinarios G3+, G3-G4, G3, G2+, G2-G3, G1-G2, G2, o sin especificar gravedad (109, 111, 112, 114-117, 122), EA gastrointestinales o intestinales totales G3+, G3-G4, G2-G3, GE+, G1+, G1-G2 y G2 (109, 111, 112, 114-117, 122), EA sistémicos G2+ (115), disfunción eréctil G2+ o sin especificar gravedad (114-116). No se reportaron neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, 3 de los 14 estudios reportaron resultados sobre mortalidad, concretamente sobre mortalidad específica por cáncer de próstata y por todas las causas (110) y SG a los 5 y a los 10 años (109, 113). Además, 5 estudios reportaron resultados sobre calidad de vida mediante los cuestionarios EORTC (actividades de la vida diaria, funcionamiento emocional, síntomas intestinales, incontinencia, etc.) (111), EPIC (irritación/obstrucción urinaria, intestinal, incontinencia, sexual, etc.) (118, 120, 121), PCSI (intestinal rectal, irritación/obstrucción urinaria, incontinencia) (119) y la escala IPSS (121). Tres estudios reportaron resultados sobre progresión, concretamente sobre SLP bioquímica a los 5 y 10 años (109), fallo local, fallo regional y fallo distante a los 5 años (110), y sobre necesidad de terapia oncológica adicional después de 1 año postradiación (116). No se reportaron resultados de satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 21).

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA genitourinarios G3/G4		Khmelevsky, 2018 (109) ECA RT de fotones + boost de PT y RT de fotones N = 289 (116 y 173) Cáncer de próstata localmente avanzado (T1N0M0-T4N0M0, T2- T3N1M0) Finalidad: NR	Alto	NA	No	No	0 % vs. 1,9 % ($\pm 1,8$ %) No significativ (p-valor no reportado)	0,21 (0,01 a 4,08)	4 vs, 20 por 1,000 -16 (-20 a 62)	En 1 ECA con un total de 289 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA genitourinarios G3/G4 agudos entre los grupos de PT y RT de fotones.  2 Moderada En 2 estudios OC con un total de 968 pacientes se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA genitourinarios agudos G3 entre la PT y la RT de fotones (1 estudio), o la frecuencia de EA genitourinarios agudos G3+ fue menor en la PT (1 estudio). Los estudios diferían en la finalidad  1,2,3,4,5 Muy baja

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA genitourinarios G3+	3 primeros meses postradiación	Vapiwala, 2021 (122) OC no emparejado PT con haz de barrido moderadamente hipofraccionada e IMRT moderadamente hipofraccionada N = 910 (298 y 612) Adenocarcinoma de próstata en etapa temprana (T1c-2) Finalidad definitiv	Alto	Sí	No	No	0 % vs. 2,7 % p=0,002	0,06 (0 a 0,97)	2 vs. 29 por 1.000 -27 (-29 a -1)	En 3 estudios con un total de 1.257 pacientes se hallaron resultados diferentes en la frecuencia de EA genitourinarios agudos graves. En 2 estudios se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA genitourinarios agudos G3/ G4 o G3 entre la PT y la RT de fotones, mientras que en 1 estudio la frecuencia de EA genitourinarios agudos G3+ fue menor en la PT. Un estudio difería con respecto a la intervención.  1,2,3,4,5 Muy baja
EA genitourinarios G3	3 primeros meses postradiación	Dutz, 2019 (111) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 58 (29 y 29) Cáncer de próstata localizado o localmente avanzado (NR) Finalidad definitiv	Moderado- alto	Sí	No	Sí	3,4 % vs. 3,4 % p=0,45	1 (0,07 a 15,24)	34 vs. 34 por 1.000 0 (-32 a 491)	En 1 estudio con un total de 58 pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ent e la PT con haz de barrido e IMRT en la frecuencia de EA genitourinarios G3 durante los 3 primeros meses postradiación.

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA gastrointestinales G3/G4		Khmelevsky, 2018 (109) ECA RT de fotones + boost de PT y RT de fotones N = 289 (116 y 173) Cáncer de próstata localmente avanzado (T1N0M0-T4N0M0, T2- T3N1M0) Finalidad: NR	Alto	NA	No	No	0 % vs. 0 % NA	No hubo eventos	No hubo eventos	En 1 ECA con un total de 289 pacientes, no hubo EA gastrointestinales G3/G4 agudos en ninguno de los grupos tratados con PT o RT de fotones.  ² Moderada En 2 estudios OC con un total de 325 pacientes, no hubo EA gastrointestinales G3+ agudos en ninguno de los grupos de PT y RT de fotones (1 estudio), o se hallaron pocas o ninguna diferencia entre los dos grupos en la frecuencia de EA gastrointestinales G3 agudos (1 estudio). Los 2 estudios diferían con respecto a finalidad  ^{1,4,5} Muy baja

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA gastrointestinales G3+	90 días postradiación	Santos, 2019 (115) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 267 (70 y 197) Adenocarcinoma de próstata (T2-3, N0-1) Finalidad adyuvante o de rescate	Moderado- alto	No valorable	No	No	0 % vs. 0 % NA	No hubo eventos	No hubo eventos	En 3 estudios con un total de 614 pacientes, se hallaron resultados diferentes en la frecuencia de EA gastrointestinales agudos graves. En 2 estudios no hubo EA gastrointestinales G3+ o G3/G4 agudos en ninguno de los grupos de PT y RT de fotones, mientras que en 1 estudio se hallaron pocas o ninguna diferencia entre los dos grupos en la frecuencia de EA gastrointestinales G3 agudos. Los 3 estudios diferían en la finalidad, y 1 estudi difería en la intervención.  1,2,4,5 Muy baja
EA gastrointestinales G3	3 primeros meses postradiación	Dutz, 2019 (111) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 58 (29 y 29) Cáncer de próstata localizado o localmente avanzado (NR) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No valorable	No	Sí	3,4 % vs. 0 % p=0,60	3 (0,13 a 70,74)	50 vs. 17 por 1.000 33 (-15 a 1162)	En 1 estudio con un total de 58 pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ent e la PT con haz de barrido e IMRT en la frecuencia de EA gastrointestinales G3.

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA crónicos graves										
EA genitourinarios G3/G4		Khmelevsky, 2018 (109) ECA RT de fotones + boost de PT y RT de fotones N = 289 (116 y 173) Cáncer de próstata localmente avanzado (T1N0M0-T4N0M0, T2- T3N1M0) Finalidad: NR	Alto	N	No	Sí	2,8 (±2,6) vs. 3,8 % (±3,0 %) NE	0,64 (0,17 a 2,42)	26 vs. 40 por 1.000 -14 (-33 a 58)	En 1 ECA con un total de 289 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA genitourinarios G3/G4 crónicos o tardíos entre los grupos de PT y RT de fotones.  2,6 Muy baja En 3 estudios OC con un total de 2.161 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de la supervivencia libre de EA genitourinarios crónicos o tardíos G3+ o G3 entre los grupos de PT y RT de fotones. Un estudio difería en cuanto a finalida (adyuvante o de rescate).  1,2,4,6 Muy baja

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA genitourinarios G3+	Después de los 3 meses postradiación	Vapiwala, 2021 (122) OC no emparejado PT con haz de barrido moderadamente hipofraccionada e IMRT moderadamente hipofraccionada N = 1.850 (568 y 1.282) Adenocarcinoma de próstata en etapa temprana (T1c-2) Finalidad definitiv	Alto	No	No	No	1,6 % y 3,7 % OR=0,45 [IC 95 %, 0,16- 1,28]	0,43 (0,21 a 0,88)	16 vs. 37 por 1.000 -21 (-29 a -5)	En 4 estudios con un total de 2.450 pacientes, se hallaron o parece que hay pocas o ninguna diferencia en la frecuencia o la supervivencia libre de EA genitourinarios crónicos o tardíos G3+, G3/G4 o G3 entre los grupos de PT y RT de fotones.  1,2,4,6 Muy baja Un estudio difería en cuanto a finalidad, uno co respecto a intervención....
Supervivencia libre de toxicidad genitourinaria G3+	5 años	Santos, 2019 (115) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 267 (70 y 197) Adenocarcinoma de próstata (T2-3, N0-1) Finalidad adyuvante o de rescate	Moderado- alto	No valorable	No	No	>95 % vs. >95 % p>0,05	NE	NE	En 1 estudio con un total de 267 pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ent e la PT con haz de barrido e IMRT en la frecuencia de supervivencia libre de toxicidad genitourinaria G3+ a los 5 años

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EA genitourinarios G3	12 meses postradiación	Dutz, 2019 (111) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 44 (22 y 22) Cáncer de próstata localizado o localmente avanzado (NR) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No	No	Sí	0 % vs. 4,5 % p=0,53	0,33 (0,01 a 7,76)	22 vs. 65 por 1.000 -43 (-64 a 441)	En 1 estudio con un total de 44 pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ent e la PT con haz de barrido e IMRT en la frecuencia de EA genitourinarios G3 a los 12 meses postradiación.
EA gastrointestinales G3/G4		Khmelevsky, 2018 (109) ECA RT de fotones + boost de PT y RT de fotones N = 289 (116 y 173) Cáncer de próstata localmente avanzado (T1N0M0-T4N0M0, T2- T3N1M0) Finalidad: NR	Alto	NA	No	Sí	0,9 ($\pm 1,7$ %) vs. 1,3 % ($\pm 1,8$ %) NE	0,75 (0,07 a 8,13)	9 vs. 12 por 1.000 -3 (-11 a 82)	En 1 ECA con un total de 289 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA gastrointestinales G3/G4 crónicos o tardíos entre los grupos de PT y RT de fotones.  2,5 Baja En 2 estudios OC con un total de 311 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia o la supervivencia libre de EA gastrointestinales crónicos o tardíos G3+ o G3 entre los grupos de PT y RT de fotones. Los dos estudios diferían en cuanto a finalidad  1,4,5 Muy baja

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal G3+	5 años	Santos, 2019 (115) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 267 (70 y 197) Adenocarcinoma de próstata (T2-3, N0-1) Finalidad adyuvante o de rescate	Moderado- alto	No valorable	No	No	>95 % vs. >95 % p>0,05			En 3 estudios con un total de 600 pacientes, se hallaron o parece que hay pocas o ninguna diferencia en la frecuencia o la supervivencia libre de EA gastrointestinales crónicos o tardíos G3+, G3/G4 o G3 entre los grupos de PT y RT de fotones.  1,2,4,5 Muy baja Un estudio difería en la finalidad y ot o en la intervención, mientras que eran similares en cuanto a las demás características valoradas.
EA gastrointestinales G3	12 meses postradiación	Dutz, 2019 (111) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT N = 44 (22 y 22) Cáncer de próstata localizado o localmente avanzado (NR) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No valorable	No	Sí	4,5 % vs. 0 % p=0,35	3 (0,13 a 69,87)	65 vs. 22 por 1.000 43 (-19 a 1497)	En 1 estudio con un total de 44 pacientes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ent e la PT con haz de barrido e IMRT en la frecuencia de EA gastrointestinales G3 a los 12 meses postradiación.

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICA										
Mortalidad y supervivencia global										
SG	5 años	Khmelevsky, 2018 (109) ECA RT de fotones + <i>boost</i> de PT y RT de fotones N = 289 (116 y 173) Cáncer de próstata localmente avanzado (T1N0M0-T4N0M0, T2- T3N1M0) Finalidad: NR	Alto	No valorable	No	Sí	74,0 (±5,0) vs. 78,8 % (±4,1 %) p>0,05	1,21 (0,79 a 1,84)	259 vs. 214 por 1.000 45 (-44 a 180)	En 1 ECA con un total de 289 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la SG a los 5 y 10 años entre los grupos de PT y RT de fotones.  2,6 Muy baja En 1 estudio OC con un total de 3.720 pacientes, la PT conllevó mayor SG a los 10 años.  1,2 Muy baja
	10 años	Khmelevsky, 2018 (109) (ver arriba)	Alto	No valorable	No	Sí	55,9 % (±9,0 %) vs. 60,6 % (±5,7 %) p>0,05	1,12 (0,85 a 1,47)	440 vs. 393 por 1.000 47 (-60 a 187)	
		Liu, 2021 (113) OC emparejado PT con haz de barrido e IMRT o RT de fotones conformacional N = 3.720 (1.860 y 1.860) Cáncer de próstata localizado (T1-3) Finalidad definitiv	Moderado- alto	No valorable	No	No	80,2 % vs. 71,3 % HR=1,64 [IC 95 %, 1,32- 2,04] p<0,001	0,69 (0,61 a 0,77)	198 vs. 287 por 1.000 -89 (-111 a -65)	

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Mortalidad específica por cáncer de próstata	10 años	Barsky, 2021 (110) OC emparejado PT con haz de barrido postoperatoria e IMRT postoperatoria N= 260 (65 y 195) Cáncer de próstata ($\leq$ T3) Finalidad adyuvante o de rescate	Alto	NA	No	Sí	0 % vs. 1,0 % NE	0,16 (0,01 a 2,65)	8 vs. 48 por 1.000 -40 (-48 a 80)	En 1 estudio OC con un total de 260 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la mortalidad específica po cáncer de próstata.  1,2,6 Muy baja
Mortalidad por todas las causas		Barsky, 2021 (110) OC emparejado PT con haz de barrido postoperatoria e IMRT postoperatoria N= 260 (65 y 195) Cáncer de próstata ($\leq$ T3) Finalidad adyuvante o de rescate	Alto	NA	No	Sí	1,5 % vs. 4,6 % HR (análisis univariado) =0,62 [IC 95 %, 0,07- 5,31] p=0,67	0,33 (0,04 a 2,58)	15 vs. 46 por 1.000 -31 (-44 a 73)	En 1 estudio OC con un total de 260 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la mortalidad por todas las causas, y en la incidencia acumulada a los 5 años.  1,2,6 Muy baja
	5 años, incidencia acumulada	Finalidad adyuvante o de rescate	Alto	NA	No	Sí	NR p=0,66			
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
ND										No se halló evidencia sobre desenlaces de progresión primarios de la PT en comparación con la RT de fotones.

Tabla 21. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de próstata en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; OC: observacional comparativo, PT: protonterapia; RT: radioterapia										
1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional										
2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.										
3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.										
4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total).										
5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones diferentes teniendo en cuenta las DMI.										
6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones extremadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

Se han identificado 3 ECA y 2 estudios OC en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Cáncer testicular – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyó 1 estudio con diseño OC sin emparejamiento entre grupos [Pasalic et al., 2020 (123)]. Las características del estudio se presentan de manera detallada en el Anexo 4. El estudio empleaba RT externa con finalidad adyuvante.

Pasalic et al., 2020 (123) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue determinar los resultados clínicos y las toxicidades de la terapia con haz de protones versus la RT con fotones conformada 3D en pacientes con seminoma testicular. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2008 y 2019. La mediana de seguimiento fue de 61 meses (rango de 32 a 79 meses). La población de estudio fueron pacientes con seminoma testicular tratados bien con PT con haz de barrido (n=11) o con RT basada en fotones 3D conformacional (n=44). La mediana de edad fue de 36 años (rango 17 a 65) y de 39 años (rango 21 a 65) en los grupos tratados con PT y RT, respectivamente. La distribución de los pacientes por estadio del tumor según la clasificación T (grupo PT vs. RT) fue: 81,8 % y 61,4 % en estadio T1; 9,1 % y 29,5 % en estadio T2; 9,1 % y 9,1 % en estadio T3. La mediana de

dosis fueron de 3000 cGy (rango 2000 a 3000 cGy) en el grupo de PT y de 2600 cGy (rango 2000 a 3600 cGy) en el grupo de RT. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda y la recurrencia.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En esta indicación, el estudio (123) no presentó ningún desenlace priorizado ni para seguridad ni para efectividad, por lo que no se valoró el riesgo de sesgo del estudio.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, el estudio reportó resultados sobre diarrea aguda G1/G2, náusea y/o emesis G1/G2 y dermatitis G1. No se reportaron EA crónicos ni neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, el estudio reportó resultados sobre recaídas/recurrencias de la enfermedad a los 5 años y la aparición de tumor secundario. No se reportaron resultados sobre mortalidad, calidad de vida ni satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 22).

Tabla 22. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer testicular en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA agudos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.
EA crónicos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA crónicos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
ND										No se halló evidencia sobre desenlaces de mortalidad primarios de la PT en comparación con la RT de fotones.
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
ND										No se halló evidencia sobre desenlaces de progresión primarios de la PT en comparación con la RT de fotones.
IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; P : protonterapia; RR: riesgo relativo; RT: radioterapia.										

Estudios en marcha

No se han identificado estudios en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

V.1.2.6 Mama y sistema reproductor femenino

Cáncer de mama – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 5 estudios con diseño OC sin emparejamiento entre grupos [Chowdhary, 2019 (124); DeCesaris, 2019 (125); Galland-Girodet, 2014 (126); Sayan, 2023 (127); Teichman 2018 (128)]. Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Los 5 estudios empleaban RT externa como tratamiento adyuvante.

Chowdhary et al., 2019 (124) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue evaluar los predictores asociados con el uso de PT en pacientes con cáncer de mama, así como explorar el impacto de la PT en la SG, utilizando la base de datos nacional americana sobre el cáncer. Se incluyeron pacientes diagnosticados entre los años 2004 y 2014. La mediana de seguimiento fue de 62,2 meses. La población de estudio fueron pacientes (99,5 % mujeres) con cáncer de mama no metastásico (estadio 0-III), tratadas bien con PT (no específica) (n=871 pacientes) o con RT basada en fotones (con o sin boost de electrones) (n=723.621 pacientes). La mediana de edad fue de 60 años para el grupo de RT basada en fotones y de 59 años para el grupo de PT. La distribución de las pacientes por estadio del tumor en el grupo de PT y RT de fotones, respectivamente, fue: 10,1 % y 13,5 % en estadio 0; 46,2 % y 44,8 % en estadio I; 23 % y 27,3 % en estadio II; 15,2 % y 12,8 % en estadio III; 3,6 % y 3,6 % en estadio desconocido. La dosis mediana de radiación fue de 60 Gy en el grupo de PT y de 60,4 Gy en el grupo de RT. Como desenlace comparativo se reportó la SG.

DeCesaris et al., 2019 (125) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los Estados Unidos. El objetivo principal fue examinar, a partir de datos provenientes de bases de datos, la variabilidad dosimétrica y las diferencias de toxicidad entre diferentes métodos de radiación utilizados en el tratamiento de cáncer de mama. Se incluyeron pacientes (97 % de mujeres) tratadas entre septiembre de 2015 y diciembre de 2017. Un 29 % de las pacientes en el grupo de PT y un 87 % en el de RT de fotones fueron seguidas a las 8 semanas postratamiento. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de mama invasivo primario, con una mediana de edad de 53 años (rango 24 a 78). La distribución de las pacientes por estadio del tumor (grupo PT vs. RT de fotones) fue: IA 7,7 % y 10,6 %, IB 0 % y 4,3 %, IIA 25,6 %, IIB 33,3 % y 25,5 %, IIIA 15,4 % y 21,3 %, IIIB 5,1 % y 12,8 %, IIIC 10,3 % y 8,5 %, desconocido 2,6 % y 2,1 %. Las pacientes fueron

tratadas bien con PT con escaneo de haz de lápiz (n=39, dosis de radiación mediana: 60 Gy, rango, 45-70 Gy) o bien con IMRT o 3D conformacional basadas en fotones (n=47, dosis de radiación mediana: 60 Gy, rango, 45-70 Gy). Como desenlace comparativo se reportó la toxicidad aguda.

Galland-Girodet, 2014 (126) es un estudio con diseño OC prospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los resultados y toxicidad a largo plazo de la PT y la RT basada en fotones para la irradiación parcial acelerada de la mama. Se incluyeron pacientes reclutados entre octubre de 2003 y abril de 2006. La mediana de seguimiento fue de 82,5 meses (rango de 1,6 a 103,8). La población de estudio fueron pacientes con carcinoma de mama en estadio I invasivo (todas ellas con tumores pT1N0M0) tratadas bien con PT con haz de barrido (n=19) o con RT basada en fotones 3D conformacional (n=79). La mediana de edad fue de 61 años. La dosis de radiación fue de 32 Gy en 8 fracciones, 2 veces al día, con un mínimo de 6 h entre fracciones a lo largo de 4 días consecutivos, tanto en el grupo de PT como en el grupo de RT de fotones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la satisfacción con el tratamiento, toxicidad crónica, control local y SG.

Sayan et al., 2023 (127) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar las toxicidades agudas y las complicaciones reconstructivas en pacientes tratadas con mastectomía e implante o reconstrucción autóloga seguida de RT postmastectomía basada en protones o fotones. No se especificó el periodo de estudio. La mediana de seguimiento fue de 7,4 meses (rango de 0,7 a 33). La edad promedio al diagnóstico fue de 49,3 años para el grupo de PT y de 49,2 años para el grupo de RT. La distribución de las pacientes por estadio del tumor según la clasificación T y N (grupo PT vs. RT) fue: 18 % y 15 % en estadio T1; 55 % y 31 % T2; 18 % y 42 % T3; 9 % y 12 % T4; 27 % y 8 % N0; 37 % y 58 % N1; 27 % y 12 % N2; 9 % y 22 % N3. Las pacientes fueron tratadas bien con PT (no específica) (n=11), con dosis media de radiación de 4.797 cGy en una media de 25 fracciones, o bien con RT basada en fotones (n=26), con dosis media de radiación de 4.986 cGy en una media de 25 fracciones. Los desenlaces comparativos que se reportaron fueron la toxicidad aguda y las complicaciones reconstructivas.

Teichman et al., 2018 (128) es un estudio transversal realizado en los EE. UU. El objetivo fue determinar si se obtienen diferencias a largo plazo en la calidad de vida entre irradiación completa de la mama con fotones e irradiación parcial con protones en cáncer de mama en fase inicial. Se incluyeron pacientes tratadas entre los años 2003 y 2012. Los datos de desenlaces se recogieron entre 4 y 10 años postratamiento a través de cuestionarios. La mediana de edad al momento de la recogida de resultados fue de 72,5 años (rango 53 a 94) para el grupo de PT y de 70 años (rango 46 a 86) para el grupo de RT. La población de estudio fueron pacientes con cáncer de mama en fase inicial tratadas bien con irradiación parcial de la

mama con PT hipofraccionada (n=72) o con irradiación completa de la mama con rayos X (n=57). La distribución de los pacientes por estadio del tumor (PT vs. RT fotones) fue: 15 % y 12 % en estadio 0, 48 % y 38 % en estadio I, y 9 % y 7 % en estadio II. La dosis de radiación prescrita fue de 40 Gy en 10 fracciones diarias en el grupo de PT y de 50 Gy, seguidos de un boost de 10 Gy en la base del tumor en el grupo de RT. Como desenlace comparativo se reportó la calidad de vida medida.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios con respecto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, 2 estudios se valoraron con riesgo de sesgo alto con respecto a seguridad (125, 127), mientras que los otros 3 no tenían desenlace de seguridad priorizado por lo que no se valoró el riesgo de sesgo (124, 126, 128). Con respecto a efectividad, 1 estudio tenía riesgo de sesgo alto (124), mientras que los otros 4 no tenían desenlace de efectividad priorizado por lo que no se valoró el riesgo de sesgo (125-128). La valoración de cada dominio realizada con la herramienta ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, 2 de los 5 estudios reportaron resultados sobre EA agudos (125, 127), concretamente sobre EA cutáneos totales G4+ según CTCAE v4.0 y dermatitis de radiación G3 y G1/2 según CTCAE v4.0 (125), así como EA totales G4+ según CTCAE v3.0 y dermatitis G3 y G2 según CTCAE v3.0 (127). Un estudio (126) reportó resultados sobre EA crónicos o tardíos, concretamente cambios en la pigmentación de la piel a los 5 años, atrofia de la piel parcheada a los 5 años, telangiectasia >4 cm² a los 7 años y despigmentación moderada/severa. No se reportaron resultados sobre neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, un estudio reportó la SG a 5 años (124), un estudio reportó calidad de vida (128) medida con diferentes escalas como la Harvard Cosmesis Scale, la Breast Cancer Treatment Outcome Scale, el Brief Fatigue Inventory, el Medical Outcomes Study, la Body Image Scale i una escala diseñada por los propios investigadores; un estudio reportó progresión de la enfermedad medida como fallo local a 7 años (126) y 2 estudios reportaron satisfacción o aceptabilidad (126, 128).

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 23).

Tabla 23. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de mama en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA totales G4+		Sayan, 2023 (127) OC no emparejado PT (no específica) y T basada en fotones (no específica) N = 37 (11 y 26) Cáncer de mama (T1-T4 y N0-N3) Finalidad adyuvante	Alto	NA	No	Sí	0 % vs. 0 % NA	No hubo eventos	No hubo eventos	En 1 estudio OC con un total de 37 pacientes, no hubo EA G4+ en ninguno de los grupos tratados con PT (no específica) y T basada en fotones (no específica)  _{1,2,4} Muy baja
EA cutáneos totales G4+		DeCesaris, 2019 (125) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT basada en fotones o 3D conformacional N= 86 (39 y 47) Cáncer de mama invasivo primario (IA-IIIC) Finalidad adyuvante	Alto	NA	No	Sí	0 % vs. 0 % NA	No hubo eventos	No hubo eventos	En 1 estudio OC con un total de 86 pacientes, no hubo EA cutáneos G4+ en ninguno de los grupos tratados con PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT basada en fotones o 3D conformacional.  _{1,2,4} Muy baja

Tabla 23. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de mama en población adulta (continuación)

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Dermatitis G3		DeCesaris, 2019 (125) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT basada en fotones o 3D conformacional N= 86 (39 y 47) Cáncer de mama invasivo primario (IA-IIIC) Finalidad adyuvante	Alto	No	No	Sí	5,1 % vs. 4,3 % NE	1,21 (0,18 a 8,17)	51 vs. 43 por 1.000 8 (-35 a 305)	En 2 estudios OC con un total de 123 pacientes, existen pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de dermatitis G3 entre la PT y la RT basada en fotones. ⊕○○○ 1,2,4,5 Muy baja
		Sayan, 2023 (127) OC no emparejado PT (no específica) y T basada en fotones (no específica N = 37 (11 y 26) Cáncer de mama (T1-T4 y N0-N3) Finalidad adyuvante	Alto	No	No	Sí	27,3 % vs. 0 % p = 0,077	15,75 (0,88 a 281,73)	292 vs. 19 por 1.000 273 (-3 a 5198)	
EA crónicos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA crónicos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.

Tabla 23. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer de mama en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
SG	5 años	Chowdary, 2019 (124) OC no emparejado PT (no especificada) RT basada en fotones (con o sin boost de electrones) N = 724.492 (871 y 723.621) Cáncer de mama no metastásico (0-III) Finalidad adyuvante	Alto	NA	No	Sí	91,9 % vs. 88,9 % p<0,001	0,73 (0,59 a 0,92)	82 vs. 111 por 1.000 -29 (-46 a -9)	En 1 estudio OC con un total de 724.492 pacientes, la PT conllevó una mayor SG a los 5 años que la RT de fotones.  Muy baja ^{1,2,5}
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
ND										No se halló evidencia sobre SLP con la PT en comparación con la RT de fotones.
ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia 1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional 2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles. 3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia. 4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total) 5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones diferentes teniendo en cuenta las DMI. 6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones extremadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

Se han identificado 4 ECA y 4 estudios OC en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección 5.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

Cáncer uterino – Población adulta

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 2 estudios con diseño OC no emparejado [Anderson et al., 2023 (129), Xu et al., 2018 (130)]. Las características de los estudios se presentan de manera detallada en el Anexo 4. Un estudio empleaba RT externa con finalidad adyuvante (129), mientras que el otro no la reportó (130).

Anderson et al., 2023 (129) es un estudio con diseño OC retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar los resultados informados por el paciente (PROMs) obtenidos a partir de la versión adaptada de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE) en pacientes con cáncer de endometrio que recibieron RT pélvica adyuvante con PT o con IMRT. Se incluyeron pacientes tratados entre los años 2014 y 2020. La mediana de seguimiento fue de 2,2 años (RIC de 1 a 2,8) para el grupo de PT y de 2,8 años (RIC de 0,7 a 4) para el grupo de IMRT. La población de estudio fueron pacientes con cáncer endometrial con una edad promedio de $67,4 \pm 8,8$ años y tratados bien con PT de modalidad no especificada (n=22) o con IMRT (n=45). La distribución de los pacientes por estadio del tumor fue: 16 % en estadio I, 4 % estadio II; 45 % estadio III y 2 % estadio IV. Las medianas de dosis fueron de 45 Gy (rango de 45 a 50,4) en el grupo de PT y de 45 Gy (rango de 45 a 50,4) en el grupo de IMRT. Como desenlace comparativo se reportó la calidad de vida.

Xu et al., 2018 (130) es un estudio con diseño OC prospectivo y retrospectivo realizado en los EE. UU. El objetivo principal fue comparar dosimétricamente la PT y la IMRT para la enfermedad de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos en el carcinoma de endometrio y presentar las toxicidades agudas asociadas con la PT de campo extendido. Se incluyeron pacientes tratados con PT entre noviembre de 2013 y abril de 2015 (cohorte prospectiva), y pacientes tratados con RT entre mayo de 2008 y julio de 2013 (cohorte retrospectiva). La mediana de seguimiento fue de 33 meses (rango de 3 a 88 meses). La población de estudio fueron pacientes con cáncer endometrial tratados bien con PT con escaneo de haz de lápiz (n=7) o con IMRT (n=18). En el grupo tratado con PT, la mediana de edad fue de 66 años (rango 60 a 74) y en el grupo tratado con IMRT, la mediana de edad fue de 65 años (rango 60 a 69). El estadio tumoral no fue reportado. Las medianas de dosis fueron de 50,4 GyE (rango de 45 a 50,4 GyE) en el grupo de PT y de 45 GyE (rango de 45 a 50,4 GyE) en el grupo de IMRT. Como desenlace comparativo se reportó la toxicidad aguda.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo de los estudios con respecto a desenlaces primarios para seguridad y efectividad. En esta indicación, un estudio tenía un riesgo de sesgo alto (130) con respecto a desenlace de prioridad, mientras que no reportó ningún desenlace priorizado de seguridad. El otro estudio (129) no presentó ningún desenlace priorizado ni para seguridad ni para efectividad. La valoración de cada dominio realizada con la herramienta ROBINS-I, así como su justificación y la valoración global, se presentan en el Anexo 5.

Resultados de seguridad y efectividad clínicas

En cuanto a seguridad, un estudio reportó resultados sobre EA totales G3/G4 y EA gastrointestinales G1/G2 (130). No se reportaron EA crónicos ni neoplasias secundarias a la irradiación.

En cuanto a efectividad clínica, un estudio reportó resultados sobre calidad de vida mediante PRO-CTCAE sobre EA totales >G2, >G3, genitourinarios >G2, >G3 y diarrea >G2, >G3 (129). No se reportaron resultados sobre mortalidad, progresión o satisfacción o aceptabilidad.

Los resultados, tanto para los desenlaces primarios (considerados claves para la toma de decisiones) como para los secundarios, se presentan de forma detallada en el Anexo 6. A continuación, se presenta la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios (Tabla 24).

Tabla 24. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer uterino en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
SEGURIDAD										
EA agudos graves										
EA totales G3/G4		Xu, 2018 (130) OC no emparejado PT con escaneo de haz de lápiz e IMRT N = 25 (7 y 18) Cáncer endometrial localmente avanzado (NR) Finalidad: NR	Alto	NA	No	Sí	0 (0 %) vs. 2 (11 %) NE	0,48 (0,03 a 8,82)	62 vs. 132 por 1.000 -70 (-129 a 1.029)	En un estudio con un total de 25 pacientes, se hallaron pocas o ninguna diferencia en la frecuencia de EA totales G3/G4 agudos entre los grupos de PT y RT de fotones. ⊕○○○ 1,2,4,5 Muy baja
EA crónicos graves										
ND										No se halló evidencia sobre EA crónicos graves de la PT en comparación con la RT de fotones.
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS										
Mortalidad y supervivencia global										
ND										No se halló evidencia sobre desenlaces de mortalidad primarios de la PT en comparación con la RT de fotones.

Tabla 24. Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios para cáncer uterino en población adulta

Desenlace	Tiempo	Estudio, año Diseño estudio Intervención y comparador N total (n PT y n comparador) Tipo de tumor (estadio) Finalidad tratamiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	PT vs. comparador Estimación del efecto (IC 95 %)	Efecto relativo RR (IC 95 %)	Efecto absoluto por grupo (PT vs. comparador) Diferencia (IC 95 %)	Conclusión y certeza de la evidencia
Progresión: Supervivencia libre de progresión										
ND										No se halló evidencia sobre desenlaces de progresión primarios de la PT en comparación con la RT de fotones.
EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; ND: resultados para desenlaces primarios no disponibles; NE: información no estimada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia										
1 Se partió de una certeza de la evidencia baja por tratarse de un estudio observacional										
2 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo alto. Ver tabla riesgo de sesgo para más detalles.										
3 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia.										
4 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión por tamaño de muestra pequeño (menor de 100 pacientes en total)										
5 Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones diferentes teniendo en cuenta las DMI.										
6 Se disminuyó dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que los extremos del intervalo de confianza conllevan conclusiones extremadamente opuestas teniendo en cuenta las DMI.										

Estudios en marcha

Se han identificado 3 estudios OC en marcha sobre seguridad y eficacia o efectividad para esta indicación y población (ver sección V.1.3. para los resultados de los estudios en marcha).

V.1.3 Estudios en marcha

La búsqueda de estudios en marcha identificó 1056 estudios. De estos, 38 abordaban indicaciones en las que se ha identificado evidencia comparativa entre PT y RT de fotones en cuanto a seguridad y/o efectividad (Tabla 25). Estos fueron 27 ECA y 11 estudios OC en marcha, todos ellos en adultos. De los 27 ECA, había 4 en el grupo de tumores de cabeza y cuello (cavidad oral y faríngeo, cavidad nasal y senos paranasales), 8 en el grupo de tumores del SNC (glioblastoma multiforme, gliomas, sarcomas, metástasis leptomeníngea), 3 en el grupo de cánceres de tórax (pulmón), 5 en el grupo de cánceres del sistema digestivo (cáncer esofágico, hepatocarcinoma, cáncer anal), 3 en el grupo de sistema genitourinario (cáncer de próstata), y 4 en mama y sistema reproductor femenino (mama). De los 11 estudios OC en marcha, 2 eran en SNC (gliomas y meningioma y neuroma acústico o schwannoma), 2 en sistema genitourinario (próstata) y 7 en mama y sistema reproductor femenino (mama, cáncer cervicouterino y endometrial).

Además, se identificaron 4 estudios que abordaban indicaciones en las que no se ha identificado evidencia comparativa entre PT y RT de fotones con respecto a seguridad y/o efectividad en el presente informe (Tabla 26). Estos fueron 3 ECA (1 en metástasis ósea, 1 en meningioma y 1 en cáncer rectal) y un estudio OC (meningioma).

Tabla 25. Estudios en marcha para la evaluación de la seguridad y/o eficacia/efectividad clínicas de la P .

Primer autor	Número de registro	Tipo de población	Grupo de cánceres	Tipo de cáncer	Tipo de intervención	Descripción de la comparación	Estado y fecha prevista de finalizació
ECA							
Frank SJ	NCT01893307	Adultos	Cabeza y cuello	Cáncer de cavidad oral y faríngeo	IMPT	IMRT	Activo, no reclutando – 31 agosto 2025
Gardiner D	ISRCTN16424014	Adultos	Cabeza y cuello	Cáncer de cavidad oral y faríngeo	IMPT	IMRT	Reclutando – 1 septiembre 2028
Gebre-Medhin M	NCT03829033	Adultos	Cabeza y cuello	Cáncer de cavidad oral y faríngeo	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando - enero 2028
Friborg J	NCT04607694	Adultos	Cabeza y cuello	Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando – septiembre 2025
Chung C	NCT01854554	Adultos	SNC	Glioblastoma Multiforme	IMPT	IMRT	Completado – 13 octubre 2021
Glas M	DRKS00015160	Adultos	SNC	Glioma, glioblastomas y sarcomas	IMPT	IMRT	Reclutando – 22 enero 2024
Grosshans D	NCT03180502	Adultos	SNC	Glioma	PT (no específica	IMRT	Reclutando – enero 2030
Herfarth K	NCT04752280	Adultos	SNC	Glioblastoma	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando – 19 octubre 2027
Lu JJ	NCT04536649	Adultos	SNC	Glioblastoma	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Aún no reclutando – 30 septiembre 2025
Mehta M	NCT02179086	Adultos	SNC	Glioblastoma	IMPT o no específico	RT basada en fotones 3D conformacional o de intensidad modulada	Activo, no reclutando - mayo 2026
Petter Brandal	NCT05190172	Adultos	SNC	Glioma, glioblastomas y sarcomas	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando – 31 diciembre 2041

Tabla 25. Estudios en marcha para la evaluación de la seguridad y/o eficacia/efectividad clínicas de la P . (continuación)

Primer autor	Número de registro	Tipo de población	Grupo de cánceres	Tipo de cáncer	Tipo de intervención	Descripción de la comparación	Estado y fecha prevista de finalizació
Yerramilli D	NCT04343573	Adultos	SNC	Metástasis lepto-menígea	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando – 12 mayo 2023
Chang JY	NCT01511081	Adultos	Tórax	Cáncer pulmonar	SBPT	SBRT	Completado – octubre 2016
Liao Z	NCT01993810	Adultos	Tórax	Cáncer pulmonar	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Activo, no reclutando – octubre 2025
Schytte T	NCT05548504	Adultos	Tórax	Cáncer pulmonar	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Aún no reclutando – 30 septiem-bre 2029
Lertbutsayanukul C	TCTR20200310006	Adultos	Sistema digestivo	Cáncer esofágico	IMPT	IMRT	Reclutando – 31 diciembre 2024
Lin SH	NCT01512589	Adultos	Sistema digestivo	Cáncer esofágico	PT (no específica	IMRT	Activo, no reclutando – 30 abril 2025
Nordsmark M	NCT05055648	Adultos	Sistema digestivo	Cáncer esofágico	PT (no específica	RT basada en foto-nes (no específica	Reclutando – 1 mayo 2030
Hong T	NCT03186898	Adultos	Sistema digestivo	Hepatocarcinoma	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando -29 junio 2029
Zackrisson BU	NCT04462042	Adultos	Sistema digestivo	Cáncer anal	IMPT	RT VMAT	Reclutando -28 marzo 2030
Bentzen L	NCT05350475	Adultos	Sistema genitourina-rio	Cáncer de próstata	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando – 1 marzo 2037
Davis BJ	NCT04190446	Adultos	Sistema genitourinario	Cáncer de próstata	PT (no específica	IMRT	Activo, no reclutando - 31 diciembre 2024
Efstathiou JA	NCT01617161	Adultos	Sistema genitourinario	Cáncer de próstata	PT (no específica	IMRT	Activo, no reclutando – agosto 2027
Bekelman J	NCT02603341	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer de mama	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando -noviembre 2036

Tabla 25. Estudios en marcha para la evaluación de la seguridad y/o eficacia/efectividad clínicas de la P . (continuación)

Primer autor	Número de registro	Tipo de población	Grupo de cánceres	Tipo de cáncer	Tipo de intervención	Descripción de la comparación	Estado y fecha prevista de finalizació
Offersen BV	NCT04291378	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer de mama	PT (no específica	RT basada en foto-nes (no específica	Reclutando - 1 junio 2037
Sarsithithum T	TCTR20210219004	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer de mama	PT hipofraccio-nada	RT basada en fotones (no específica	Reclutando - NR
Vargas CE	NCT04443413	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer de mama	PT (no específica	RT basada en foto-nes (no específica	Reclutando - 1 junio 2024
OC							
Mendez Romero A	NCT06180434	Adultos	SNC	Gliomas	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Aún no reclutando – 1 noviembre 2025
Eaton BR	NCT04278118	Adultos	SNC	Meningioma y neuroma acústico o schwannoma	PT (no específica	RT basada en fotones hipofraccionada y no especificad	Reclutando – 30 abril 2025
Hölscher T	NCT02766686	Adultos	Sistema genitourinario	Cáncer de próstata	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando – febrero 2026
Mendenhall NP	NCT03561220	Adultos	Sistema genitourinario	Cáncer de próstata	PT hipofraccio-nada o no especi-fic	IMRT	Activo, no reclutando – 1 abril 2026
Jiménez R	NCT03270072	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer de mama	PT (no específica	RT basada en foto-nes (no específica	Reclutando- 31 diciembre 2031
Ky B	NCT04361240	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer de mama	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando – 19 octubre 2023
Mutter R	NCT02453737	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer de mama	PT (irradiación parcial acelerada de la mama)	RT basada en fotones acelerada	Completado –

Tabla 25. Estudios en marcha para la evaluación de la seguridad y/o eficacia/efectividad clínicas de la P . (continuación)

Primer autor	Número de registro	Tipo de población	Grupo de cánceres	Tipo de cáncer	Tipo de intervención	Descripción de la comparación	Estado y fecha prevista de finalizació
O'Dell W	NCT02725840	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer de mama	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Activo, no reclutando – 2 febrero 2025
Boer S	NL9567	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer cervicouterino	IMPT	IMRT	No reportado
Boer SM	NCT05406856	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer cervicouterino	IMPT	IMRT o VMAT	Reclutando – 1 diciembre 2026
Garda AE	NCT04567771	Adultos	Mama y sistema reproductor femenino	Cáncer cervicouterino y cáncer endometrial	IMPT	IMRT	Reclutando – 15 octubre 2024
PT: protonterapia; RT: radioterapia; IMPT: PT de intensidad modulada; SNC: sistema nervioso central							

Tabla 26. Estudios en marcha para la evaluación de la seguridad y/o eficacia/efectividad clínicas de la PT para indicaciones distintas a las evaluadas e el presente informe y aún no aprobadas para PT en España

Primer autor	Número de registro	Tipo de población	Grupo de cánceres	Tipo de cáncer	Tipo de intervención	Descripción de la comparación	Estado y fecha prevista de finalizació
ECA							
Kitwadee Sak-sornchai	TCTR20220615009	Adultos	Sistema musculoesquelético y tejido conectivo	Metástasis ósea	SBPT	SBRT	Pendiente, no reclutando – 8 julio 2024
Centre Francois Baclesse	NCT05895344	Adultos	SNC	Meningiomas	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	No reclutando – agosto 2032
Valdman A	NCT04525989	Adultos	Sistema digestivo	Cáncer rectal	PT (no específica	RT basada en fotones (no específica	Reclutando - marzo 2028

Tabla 26. Estudios en marcha para la evaluación de la seguridad y/o eficacia/efectividad clínicas de la PT para indicaciones distintas a las evaluadas e el presente informe y aún no aprobadas para PT en España (continuación)

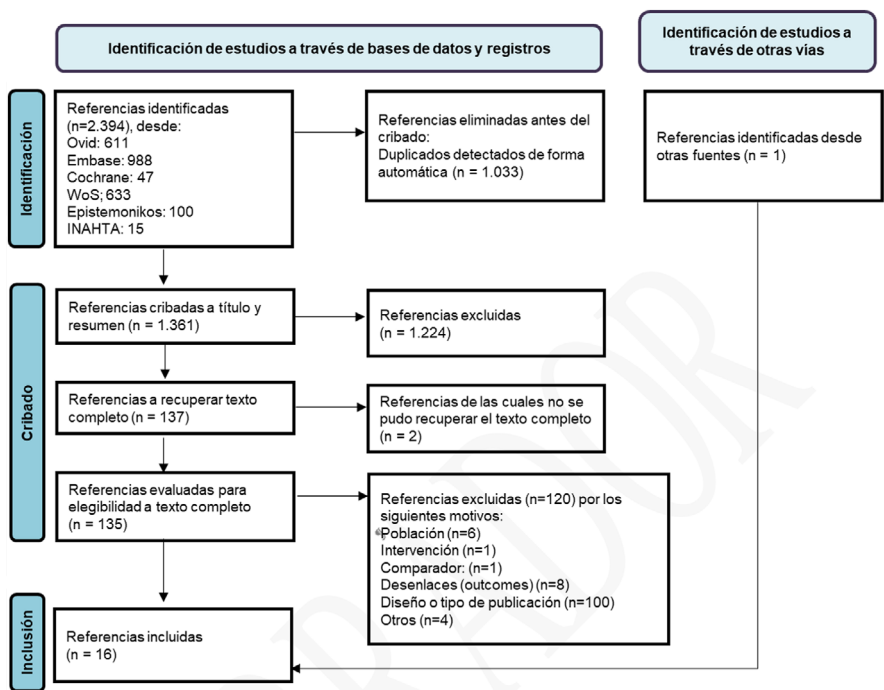
Primer autor	Número de registro	Tipo de población	Grupo de cánceres	Tipo de cáncer	Tipo de intervención	Descripción de la comparación	Estado y fecha prevista de finalizació
OC							
Lesueur P	NCT06036706	Adultos	SNC	Meningioma	PT normofraccionada	RT basada en fotones normofraccionada de intensidad modulada o hipofraccionada estereotáctica	Reclutando – junio 2039
PT: protonterapia; RT: radioterapia; IMPT: PT de intensidad modulada; SNC: sistema nervioso central							

V.2 Resultados de la RS sobre aspectos económicos

V.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica proceso de cribado de referencias

La búsqueda fue ejecutada el día 5 de febrero de 2024. Se cribaron un total de 1.361 referencias a título y resumen (después de eliminar 1.033 duplicados identificados por Covidence de manera automática). De estas, 135 fueron cribadas a texto completo; tras la lectura a texto completo, se excluyeron 120 referencias. Además, se recuperó 1 referencia incluíble a través de las citaciones de los estudios cribados a texto completo del dominio de seguridad y eficacia/efectividad clínicas. Así, finalmente se incluyeron 16 estudios en la evaluación sobre aspectos económicos. Los detalles del proceso de cribado y selección de estudios se muestran en la Figura 2. Las referencias revisadas a texto completo y no incluidas en la evaluación se encuentran listadas en el ANEXO 3. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad adjunto con sus motivos de exclusión.

Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA del p oceso de selección de artículos de coste-efectividad



V.2.2 Resultados de coste-efectividad por cáncer

Se identificaron 16 estudios de análisis de coste-efectividad (CE) comparando la PT con la RT convencional con fotones (131-146). Seis correspondían al grupo de cabeza y cuello [4 en cáncer de cavidad oral y faríngeo (133, 138, 144, 145) y 2 en cavidad nasal y senos paranasales (137, 139)], 1 al grupo de tórax [cáncer de pulmón (131)], 2 al grupo de sistema digestivo [1 en cáncer pancreático (135) y 1 en hepatocarcinoma o colangiocarcinoma (136)], 3 al grupo de sistema genitourinario [cáncer de próstata (134, 140, 143)] y 4 al grupo de mama y sistema reproductor femenino [cáncer de mama (132, 141, 142, 146)]. Todos los estudios correspondían a estudios en población adulta. Ninguno de los estudios evaluados fue realizado en España; concretamente, 6 fueron publicados en EE. UU. (133, 134, 142, 143, 145, 146), 5 en China (137-141), 2 en los Países Bajos (131, 144), 1 en Australia (132), 1 en Japón (135) y 1 en Taiwán (136). Dos estudios fueron publicados en el año 2023 (131, 135), 4 en el 2022 (134, 139-141), 3 en el 2021 (132, 133, 138), 2 en el 2020 (137, 146) y el resto entre los años 2012 y 2019 (136, 142-145). En 4 de los 16 estudios se identificaron potenciales conflictos de interés relacionados con la industria (132, 134, 142, 143). En relación con la calidad, 13 estudios se valoraron como de calidad alta (131, 135-146), 2 de calidad moderada (133, 134), y 1 de calidad baja (132).

Los resultados de CE se presentan a continuación, organizados siguiendo la misma estructura que los resultados de seguridad y eficacia/efectividad clínicas, es decir, ordenados por localización anatómica o sistema corporal y por tipo de población.

V.2.2.1 Cabeza y cuello

Cáncer de cavidad oral y faríngeo – Población adulta

Se incluyeron 4 estudios de CE en esta indicación (133, 138, 144, 145). Las características de cada estudio y su calidad, sus resultados, limitaciones y conclusiones se presentan a continuación. Información más detallada puede consultarse en el Anexo 7 (Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad) y Anexo 8 (Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Brodin 2021

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Brodin y col. 2021 (133) fue realizado en EE. UU. El objetivo era estimar el beneficio individual en calidad de vida y CE que aporta la PT, en relación con la IMRT basada en fotones, en pacientes con cáncer de orofaringe tratados con RT definitiva, como herramienta de toma de decisiones para la individualización del tratamiento.

Se hizo un análisis probabilístico (10.000 muestras de Monte Carlo para 33 pacientes individuales, lo que dió como resultado 330.000 muestras totales). Los AVAC se calcularon a partir de las estimaciones de las PCTN basándose en las diferencias dosimétricas entre ambas estrategias de RT. La población a estudio eran 33 pacientes con cáncer orofaríngeo con edad promedio $\pm$ desviación estándar (DE) de 61 ± 8 años; 27 % mujeres; 24 % estadio II; 15 % estadio III; 61 % estadio IVa; 42 % p16 negativo y 58 % p16 positivo; 64 % con dosis máxima de RT >66 Gy; 76 % con QT concurrente y 70 % fumadores de >10 paquetes-año. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva social y considerando una DAP en el caso base de 250.000 \$/AVAC (además de 100.000 \$/AVAC y 500.000 \$/AVAC en el AS). No se reportó el horizonte temporal.

Se asumió que en el 50 % de los casos la disfagia se resolvía en 5 años, mientras que se volvía crónica en el otro 50 %. Se asumió la misma eficacia y probabilidad de control de la enfermedad con IMPT que con IMRT con fotones.

Se hicieron análisis por grupos de edad (mayores y menores de 65 años) y por expresión del marcador p16 del VPH. Además, un AS determinista evaluó el impacto en el cálculo de los AVAC de la proporción supuesta de pacientes en los que la disfagia era crónica o desaparecía en 5 años, así como el impacto del coste de la PT.

Se valoró la calidad del estudio como media (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

No se reportaron los incrementos en costes ni en beneficios. En cuanto a la RCEI, el promedio para todos los pacientes fue de 361.405 \$/AVAC, con un rango de entre 54.477 \$/AVAC y 1.508.845 \$/AVAC.

La RCEI promedio para pacientes <65 años fue de 341.081 \$/AVAC, en comparación con 399.533 \$/AVAC para ≥ 65 años. Se observó diferencia en las RCEI según el estado de p16, con un promedio de 516.297 \$/AVAC para pacientes con tumores p16 negativos y 234.201 \$/AVAC para p16 positivos. Por tanto, la PT tuvo más probabilidades de ser CE en pacientes con tumores p16 positivos, en comparación con tumores p16 negativos. Para pacientes con tumores p16 positivos tratados con irradiación ganglionar integral, se estimó que la PT era CE en ≥ 50 % de los casos muestreados para 8/9 pacientes a 500.000 \$/AVAC, en comparación con 6/24 pacientes p16 negativos o que recibían irradiación unilateral del cuello.

Variar el supuesto de que la disfagia era crónica o desaparecía en 5 años no afectó sustancialmente los resultados: el 35,2 % de los casos de la muestra se consideraron CE a 250.000 \$/AVAC en el caso base, en comparación con el 34,8 % si se resolvía en 5 años y el 35,6 % si se consideraba crónica. Por el contrario, variar el coste de la PT tuvo un impacto significativo en los

resultados, con una RCEI promedio de 361.405 \$/AVAC en el caso base en comparación a 244.351 \$/AVAC, 133.234 \$/AVAC y 26.394 \$/AVAC para un coste inicial de la PT de 31.659 \$, 26.659 \$ y 21.659 \$, respectivamente.

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, los resultados muestran que el CE de la PT varía mucho entre pacientes individuales. Se estima que la PT es más CE en pacientes con tumores p16 positivos y aquellos tratados con irradiación ganglionar integral. Esto sugiere que la PT sería más beneficiosa para los pacientes con cáncer de orofaringe en los que se espera un alto riesgo de experimentar complicaciones del tejido normal relacionadas con el tratamiento y aquellos que tienen un pronóstico de cáncer más prometedor y, por tanto, una esperanza de vida más larga.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan que no todas las posibles complicaciones del tratamiento pueden modelarse cuantitativamente. La asunción de que la PT y la RT con fotones tienen la misma eficacia y probabilidad de control de la enfermedad es clave, ya que una reducción en el control locorregional por parte de la PT contrarrestaría cualquier beneficio que el paciente reciba en términos de conservación de los órganos en riesgo.

Li, 2021

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Li y col. 2021 (138) fue realizado en China. El objetivo era evaluar el CE y la aplicabilidad de la IMPT vs. la IMRT basada en fotones para pacientes con cáncer orofaríngeo.

El estudio utilizó un árbol de decisión combinado con un modelo de Markov de 7 estados para reproducir el desarrollo natural de la enfermedad y las toxicidades tardías del tratamiento radioterápico, y evaluar el CE de la IMPT frente a la IMRT. La población a estudio fueron pacientes con cáncer de orofaringe no metastásico recién diagnosticado. Se asumió un paciente hombre de 56 años con cáncer de orofaringe escamoso en estadio IVa (T2N2M0), que representaba al paciente chino promedio con cáncer de orofaringe. Los regímenes de tratamiento de las 2 estrategias comparadas fueron similares, excepto por la técnica de irradiación, e incluyeron RT radical (32 fracciones para una dosis total de 70 Gy) y 3 ciclos de QT concurrente.

El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema nacional de salud y considerando una DAP de 33.558 \$/AVAC en el caso base (3 veces el producto interior bruto per cápita chino en 2020), además de 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC en los AS. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Para el caso base, se asumió que la IMPT podría proporcionar una reducción del 25 % en las PCTN de disfagia y xerostomía sintomáticas a largo plazo y que ambos síntomas ocurrirían dentro del primer año después

de la RT, siendo irreversibles una vez ocurridos. Otros resultados clínicos, incluidas las tasas de supervivencia, se asumieron como idénticos entre las dos estrategias radioterapéuticas.

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos por diferentes niveles de reducción de las PCTN y niveles de edad. Se realizaron análisis de umbrales para identificar los valores umbral de CE para determinados parámetros. En el AS se aplicaron 2 estimaciones diferentes de los costes de la IMPT (40.000 y 30.000 \$) para evaluar la influencia de una potencial disminución de los costes del tratamiento con PT. Con un AS probabilístico (ASP) se evaluó la robustez del modelo teniendo en cuenta la incertidumbre conjunta de los parámetros del mismo. Se utilizó el diagrama de tornado para evaluar las influencias de los parámetros sobre la RCEI de acuerdo con la variación conforme a su IC del 90 %. Por último, se investigó la reducción mínima de PCTN necesaria para que la PT fuera CE sobre la base de diferentes DAP y a diferentes costes de la PT.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

La PT aportó un incremento de 0,205 AVAC por un coste adicional de 34.926,6 \$. La RCEI para el caso base fue de 170.082,4 \$/AVAC (no CE de acuerdo con la DAP actual en China). La IMPT podría ser CE para el caso base si los costes del tratamiento con IMPT (50.000 \$) se redujeran a $\leq 21.964,6$ \$, $\leq 25.341,0$ \$ y $\leq 35.608,5$ \$ en los umbrales de DAP de 33.558 \$/AVAC, 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC, respectivamente. Para pacientes con edad promedio (56 años), las RCEI fueron 454.083,8 \$/AVAC, 217.370,3 \$/AVAC, 138.587,0 \$/AVAC, 99.283,6 \$/AVAC, 75.770,2 \$/AVAC, 65.150,4 \$/AVAC, 49.049,7 \$/AVAC y 40.746,3 \$/AVAC bajo niveles de reducción de las PCTN de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 y 80 %, respectivamente.

En relación con el AS, el diagrama de tornado identificó que las PCTNs de disfagia y de xerostomía después de la IMPT, así como el coste de la IMPT, eran los 3 parámetros que más influían en la RCEI. Los demás parámetros tuvieron solo un impacto menor. En las simulaciones de Montecarlo, la IMPT fue la estrategia recomendada en el 32,7 % de los casos, desde la perspectiva del beneficio neto. Otros resultados mostraron que con la DAP actual de China (33,558 \$/AVAC) y un coste de tratamiento con IMPT actual de 50.000 \$, la IMPT debería proporcionar una reducción mínima de las PCTN de 47,5, 50,8, 55,6, 63,3 y 77,2 % para ser considerada CE para pacientes de 10, 20, 30, 40 y 50 años, respectivamente. Para los pacientes con cáncer orofaríngeo de edad promedio (56 años), reducir los costes actuales de la IMPT (50.000 \$) a 30.000 \$ haría que el umbral mínimo de reducción de las PCTN para ser CE disminuyera del 91,4 al 44,6 %, con la DAP actual de China (disminución de 69,0 a 33,5 %, con

una DAP de 50.000 \$/AVAC; y disminución de 39,7 a 19,1 %, con una DAP de 100.000 \$/AVAC).

Conclusiones y limitaciones

La IMPT no fue CE en el caso base. Sin embargo, los autores del estudio sugieren que existen escenarios de CE para la PT en pacientes chinos con cáncer orofaríngeo con la DAP actual de China. Por ahora, la PT es más favorable para pacientes más jóvenes que podrían obtener una reducción significativa de las PCTN, pero con nuevas tecnologías emergentes de protones que optimizan los beneficios terapéuticos, el aumento gradual de la cobertura del seguro médico, el crecimiento económico y la reducción de los costes del tratamiento con protones debido a la apertura de más centros de protones en China, la PT podría llegar a ser CE. Los autores del estudio mencionan, como principal limitación del estudio, las asunciones para la construcción del modelo.

Sher, 2018

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Sher y col. 2018 (145) fue realizado en EE. UU. El objetivo era realizar un análisis de CE de la PT en relación con la IMRT basada en fotones para el carcinoma de orofaringe localmente avanzado.

El estudio utilizó un modelo de Markov con 6 estados de salud para simular la historia clínica de un hombre de 65 años con carcinoma de orofaringe localmente avanzado (estadio IVa - T2N2M0) que recibe 35 fracciones de quimiorradioterapia bilateral con bolo de cisplatino, ya sea con PT o con IMRT. El programa terapéutico en intervención y comparador fue idéntico, excepto por la modalidad de RT. El análisis se llevó a cabo tanto desde la perspectiva del pagador como desde la perspectiva de la sociedad, y considerando una DAP de 100.000 \$/AVAC. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Se asumió que los resultados oncológicos eran idénticos entre la IMRT y la PT y que no había diferencias significativas entre las 2 modalidades en términos de recurrencia tardía o riesgo de toxicidad, más allá de las posibles mejoras en la xerostomía, la disfagia y la dentición. En relación con estas últimas, se asumió que la PT conducía a una reducción del 25 % en la xerostomía a largo plazo, la disgeusia a corto plazo, la necesidad de sonda de gastrostomía, y menos complicaciones dentales.

Se hicieron análisis de subgrupos según condición de la enfermedad (pacientes VPH positivos y VPH negativos favorables). Se hizo un AS evaluando variaciones en las probabilidades de toxicidad (gastrostomía endoscópica percutánea, xerostomía, disgeusia), en HPV-positivos y HPV-negativos por separado y evaluando variaciones en las utilidades. Por último, se hizo un ASP para estimar el CE de la PT sobre distribuciones de resultados de toxicidad.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Para el caso base, la PT aportó un incremento de 0,07 AVAC por un coste adicional de 20.164 \$ (perspectiva pagador) o 27.311 \$ (perspectiva social) en pacientes VPH positivo favorables. En pacientes VPH negativos, aportó un incremento de 0,04 AVAC por un coste de 20.640 \$ (perspectiva pagador) o 27.787 \$ (perspectiva social). Esto conllevó una RCEI de 288.000 \$/AVAC para pacientes VPH positivo favorable desde la perspectiva del pagador o 390.000 \$/AVAC desde la perspectiva social. En pacientes VPH negativo, la RCEI fue de 516.000 \$/AVAC desde la perspectiva del pagador y 695.000 \$/AVAC desde la perspectiva social.

En el AS univariante, las RCEI se mantuvieron uniformemente por encima de 100.000 \$/AVAC bajo todos los supuestos, tanto desde la perspectiva del pagador como de la sociedad. Sería necesario reducir el riesgo de xerostomía en un 84 % para que la RCEI de la PT fuera inferior a 100.000 \$/AVAC. La PT no fue CE para pacientes de 55 años, incluso si el riesgo de xerostomía o dependencia de PEG se redujera al 50 %, pero sí sería CE (RCEI de 87.000 \$/AVAC) si tanto los riesgos de xerostomía como de dependencia de PEG se redujeran a la mitad. La PT fue casi CE (RCEI 101.000 \$/AVAC) si la desutilidad asociada con la xerostomía fuera de 0,2.

En la población VPH negativa, la RCEI siempre estuvo por encima de 100.000 \$/AVAC, incluso en condiciones poco realistas que favorecían fuertemente a la PT. En el ASP, para los pacientes de 55 años, la PT fue CE en 0,4 % (0 %) y 25 % (2 %) de los ensayos con umbrales de DAP de 100.000 \$/AVAC y 150.000 \$/AVAC para las perspectivas del pagador (y de la sociedad), respectivamente. Para los pacientes de 65 años hubo 0 % de probabilidades de que la PT fuera CE en umbrales de DAP de 100.000 \$/AVAC. En casi todos los escenarios, la PT no fue CE, con RCEI superiores a 150.000 \$/AVAC bajo la perspectiva del pagador. Las RCEI para pacientes VPH negativos fueron generalmente superiores a 250.000 \$/AVAC bajo ambas perspectivas. Para los pacientes VPH positivo, la RCEI fue inferior a 100.000 \$/AVAC bajo la perspectiva del pagador solo en pacientes más jóvenes que experimentaron una reducción del 50 % en el uso de xerostomía y gastrostomía.

Conclusiones y limitaciones

Bajo casi todos los supuestos de base, tanto desde la perspectiva del pagador como de la sociedad, la PT no fue CE, considerando una DAP de 100.000 \$/AVAC. Desde la perspectiva del pagador, la PT fue CE solo en los escenarios en que se utilizaron valores extremos a favor de la PT (asumiendo, a pesar de la ausencia de evidencia de alta calidad, mejoras significativas en la

disfagia y la xerostomía). Este resultado se limitó a los pacientes jóvenes y VPH positivos, en quienes los riesgos competitivos de recurrencia de la enfermedad eran lo suficientemente bajos como para poderse beneficiar de una mejora en la calidad de vida. No hubo ningún escenario en el que la PT fuera CE para individuos VPH negativos.

De acuerdo con los autores del estudio, una fortaleza del estudio fue la calibración del rendimiento del modelo comparándolo con los resultados de RTOG 0129. Como limitaciones, los autores destacan el no poder confirmar si las asunciones realizadas en términos del beneficio de la PT en la toxicidad son razonables, así como el hecho de que no se asumieron diferencias en los resultados oncológicos entre tratamientos, cosa que aún debe demostrarse en el seguimiento a más largo plazo.

Ramaekers, 2013

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Ramaekers y col. 2013 (144) fue realizado en los Países Bajos. El objetivo era utilizar modelos de PCTN y estudios de planes de RT comparativos para explorar el CE de la IMPT que preserva la deglución, en comparación con la IMRT basada en fotones, para tumores de cabeza y cuello.

El estudio utilizó un modelo de Markov con 7 estados de salud para examinar y comparar los costes y los AVAC esperados de 3 estrategias de tratamiento: 1) IMPT para todos los pacientes; 2) IMRT para todos los pacientes; y 3) IMPT si CE (en este caso, los pacientes para quienes se espera que la IMPT sea CE basándose en estudios dosimétricos reciben IMPT, los demás reciben IMRT). La población a estudio o caso base fueron 25 pacientes con tumores de cabeza y cuello localmente avanzados (estadio III-IV) (concretamente, cáncer de cavidad oral, laringe y faringe), con una edad promedio de 61 años al inicio de la RT y disfagia y xerostomía pretratamiento de RTOG grado <2. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema de salud y considerando una DAP de 80.000 €. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Se asumió que la progresión de la enfermedad (incluido el cáncer inducido por radiación) y, por tanto, la supervivencia, eran iguales para ambas técnicas de RT. Esto se asumió basándose en que la dosis tumoral en los estudios de planificación utilizados para estimar la toxicidad era similar para ambas modalidades y la evidencia clínica disponible no muestra diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia. También se asumió que la toxicidad que se produjo en los primeros 6 meses fue (parcialmente) aguda y, por lo tanto, (parcialmente) reversible. La aparición de xerostomía y/o disfagia se estimó según 2 modelos de PCTN disponibles. En el ASP se relajó la asunción de que la progresión de la enfermedad era igual para la IMPT que para la IMRT basada en fotones.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

En comparación con la IMRT basada en fotones aplicada a todos los pacientes, la IMPT aplicada solo a aquellos en los que se estima que sea CE aportó un beneficio de 0,043 AVAC (IC 95 %: 0,014 a 0,073) por un coste adicional de 2.612 € (IC 95 %: 2008 a 3306), siendo la RCEI de 60.278 €/AVAC ganado. Aplicar la IMPT a todos los pacientes, en comparación con aplicarla solo a aquellos para los cuales se estima CE aportó un incremento de 0,057 AVAC (IC 95 %: 0,016 a 0,102) por un coste adicional de 7.339 € (IC 95 %: 6001 a 8744), dando como resultado una RCEI de 127.946 €/AVAC ganado. En el ASP, la IMRT basada en fotones fue más eficaz (0,967 AVAC) y menos costosa (8.218 €) y, por tanto, dominó a la IMPT en todos los pacientes. En el análisis de escenarios, la IMRT para todos los pacientes tuvo la mayor probabilidad (75 %) de ser CE.

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, el análisis de CE basado en modelos de PCTN y estudios de planificación es factible e informativo y permite el análisis de estrategias individualizadas. Los resultados mostraron que, sobre la base de una supervivencia igual para IMPT e IMRT basada en fotones, la IMPT es CE para pacientes seleccionados individualmente. Por lo tanto, para la práctica clínica se recomienda hallar un equilibrio entre los costes y beneficios esperados para cada paciente individual.

Como limitaciones, los autores del estudio discuten diversos aspectos relacionados con las asunciones hechas y las fuentes de datos consultadas. Por una parte, se utilizó la perspectiva de la atención médica para el cálculo de costes, mientras que la perspectiva social que incluye las pérdidas de productividad, podría favorecer la IMPT, porque presumiblemente una menor toxicidad reduce las pérdidas de productividad. La progresión de la enfermedad se basó en un MA que incluyó ensayos realizados antes del año 2000; dado que estudios recientes muestran resultados más favorables, es posible que se haya sobreestimado la progresión de la enfermedad. Ambas limitaciones pueden considerarse conservadoras respecto a la IMPT. Por otro lado, no se incorporó el cáncer inducido por radiación por falta de evidencia sobre la magnitud y dirección de este efecto. Las puntuaciones de utilidad para los diferentes estados de salud se obtuvieron de un estudio transversal; preferiblemente, estas puntuaciones de utilidad se basarían en un estudio prospectivo para corregir posibles diferencias iniciales. Sin embargo, se espera que la aparición de xerostomía y/o disfagia sea independiente de las puntuaciones de utilidad iniciales. Otro aspecto que los autores destacan es que los análisis se basaron en técnicas de RT que preservan la deglución;

lo más probable es que la elección de estas técnicas disminuya la ganancia de AVAC para la IMPT en comparación con la IMRT debido a una menor reducción de la disfagia. Por lo tanto, el uso de técnicas que preservan la deglución puede considerarse conservador frente a la IMPT. Incorporar puntos temporales adicionales para estimar la toxicidad conduciría a una representación más realista de la práctica clínica; sin embargo, debido a que esto afecta a ambos comparadores, el impacto sobre la diferencia en toxicidad y, en consecuencia, la diferencia en AVAC es probablemente pequeña. Finalmente, para estimar la ocurrencia de toxicidad, se utilizaron modelos de PCTN validados con fotones; se ha argumentado que el uso de estos modelos para protones posiblemente requiera modificaciones, ya que fotones y protones difieren en distribuciones de dosis bajas a intermedias. Por el momento se desconoce hasta qué punto los modelos PCTN validados en estudios de fotones se pueden utilizar para protones.

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales

Se incluyeron 2 estudios de CE en esta indicación (137, 139). Las características de cada estudio y su calidad, sus resultados, limitaciones y conclusiones se presentan a continuación. Información más detallada puede consultarse en el Anexo 7 (Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad) y Anexo 8 (Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Li, 2022

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Li y col. 2022 (139) fue realizado en China. El objetivo era evaluar el CE de la IMPT en comparación con la IMRT basada en fotones en pacientes chinos con carcinoma nasofaríngeo.

El estudio utilizó un árbol de decisión combinado con dos modelos de Markov. El caso base fue un paciente hombre de mediana edad (43 años) con carcinoma nasofaríngeo en estadio T2N2M0 que recibía RT radical y 3 ciclos de QT concurrente. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema nacional de salud y considerando una DAP de 33.558 \$/AVAC (3 veces el PIB per cápita chino en 2020, según lo recomendado por las directrices de la OMS). Se consideró un horizonte temporal de por vida. Se asumió que la IMPT ofrecía una reducción de las PCTN de disfagia, xerostomía y pérdida auditiva a largo plazo, en comparación con la IMRT basada en fotones. Todas las toxicidades tardías inducidas por la irradiación serían irreversibles si ocurrieran y ningún paciente moriría a causa de toxicidades tardías. Se supuso que otros resultados clínicos, incluidas las tasas de supervivencia, eran idénticos entre IMPT e IMRT. Se hizo un ASP para examinar la robustez del modelo en relación con la incertidumbre conjunta de los parámetros del modelo (costes y utilidades).

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Para el caso base y asumiendo una reducción de toxicidad tardía del 30 %, el grupo al que se les irradió con IMPT obtuvo 0,979 AVAC adicionales a un coste adicional de 23.633,2 \$ en comparación con la IMRT basada en fotones, con una RCEI de 24.134,7 \$/AVAC, lo que demuestra que la IMPT fue CE de acuerdo a la DAP actual de China (33.558 \$/AVAC).

Para una reducción de PCTN de un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % y 60 %, se obtuvo un incremento en efectividad en AVAC, respectivamente, de: 0,323; 0,656; 0,979; 1,330; 1,668; 2,011, por un coste adicional en dólares de 33.210, 28.333, 23.633, 18.605, 13.778 y 8.923. Las RCEI para estos mismos porcentajes de reducción de PCTN, en \$/AVAC, fueron de: 102.684, 43.161, 24.134, 13.991, 8.259 y 4.436. La IMPT debe proporcionar una reducción de las PCTN ≥ 24 % para ser considerada CE de acuerdo con la DAP de China considerada en este estudio. El coste de la IMPT fue el único parámetro que tuvo un impacto significativo en la RCEI. Cuando el coste de la IMPT varió de 37.131,9 \$ a 62.690,0 \$, la RCEI varió entre 10.993,6 \$/AVAC y 37.094,0 \$/AVAC.

Conclusiones y limitaciones

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan 4 aspectos. En primer lugar, las incidencias de las tres toxicidades tardías se establecieron según los riesgos correspondientes al caso base (enfermedad T2N2M0), de manera que una variación en el riesgo del caso base afectaría el valor de RCEI. En segundo lugar, los beneficios de la IMPT se estimaron como su capacidad para reducir las tres principales toxicidades tardías; no se evaluaron los beneficios potenciales de la IMPT para reducir toxicidades menos comunes, como la fibrosis del cuello y la neuropatía. En tercer lugar, las reducciones de las toxicidades tardías se estimaron utilizando los modelos de PCTN; dichas estimaciones pueden verse afectadas por los supuestos teóricos de los propios modelos de PCTN. Por último, se supuso que el nivel de reducción de la PCTN era equivalente para las tres toxicidades.

Li, 2020

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Li y col. 2020 (137) fue realizado en China. El objetivo era evaluar el CE de la IMPT vs. la IMRT basada en fotones para la toma de decisiones sobre el tratamiento de los cánceres de senos paranasales y de cavidad nasal en China.

El estudio utilizó un árbol de decisión combinado con dos modelos de Markov con 3 estados. El caso base fue un paciente de 47 años (edad

promedio de los pacientes con este tipo de cáncer en China) con estadio III del tumor (T3N1M0). Se demostró que el modelo cumplía con el proceso natural de la enfermedad, calculando a través del modelo las tasas de SG a 2, 5 y 10 años del modelo y comprobando que estaban dentro de los rangos de los datos de supervivencia previamente publicados del cáncer de seno paranasal y cavidad nasal. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema nacional de salud, considerando una DAP de 30.828 \$/AVAC (3 veces el PIB per cápita chino en 2019) y un horizonte temporal de por vida. Se asumió que las 2 estrategias de tratamiento comparadas fueron similares, excepto por la técnica de irradiación, que incluyó una RT radical y 3 ciclos de QT concurrentes. Otros resultados clínicos, incluidas las toxicidades agudas y tardías inducidas por la irradiación, fueron idénticos entre las dos estrategias. También se asumió que la IMPT y la IMRT tenían una probabilidad respectiva de 0,9 y 0,73 para erradicar el tumor. Se realizaron análisis estratificados por diferentes niveles de edad. Se identificaron umbrales para los valores esperados en los que la IMPT podía ser CE. Se realizó un ASP para ilustrar la robustez del modelo sobre la base de la incertidumbre conjunta para los parámetros del modelo mediante la ejecución de más de 50.000 iteraciones y un diagrama de tornado para evaluar la influencia de la variación de cada parámetro en la RCEI. Por último, para el caso base, se identificaron los valores umbral de los 3 principales parámetros que influyen en la RCEI por encima de los cuales la IMPT podría considerarse CE, para 3 umbrales de DAP (30.828 \$/AVAC, 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC).

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

En el caso base, la IMPT proporcionó un incremento en salud de 1,65 AVAC por un coste adicional de 38.928,7 \$, lo que conllevó una RCEI de 23.611,2 \$/AVAC. Por tanto, la IMPT fue CE para el caso base que representa al paciente chino promedio con cáncer de cavidad nasal y senos paranasales. Los análisis estratificados por diferentes niveles de edad demostraron que la IMPT fue más CE en pacientes más jóvenes que en pacientes mayores y que esta fue CE solo en pacientes ≤ 56 años con la DAP de China, en pacientes ≤ 66 años con una DAP de 50.000 \$/AVAC, y en pacientes ≤ 71 años con una DAP de 100.000 \$/AVAC. Las RCEI fueron 14.999,4; 15.621,2; 16.663,5; 18.195,8; 20.721,7; 25.310,7; 35.134,5 y 74.440,1 \$/AVAC para 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 70 años de edad, respectivamente. El diagrama de Tornado identificó que los 3 principales parámetros que influyeron en la RCEI del caso base fueron la probabilidad de que la IMPT erradicara el cáncer, la probabilidad de que la IMRT basada en fotones erradicara el cáncer y el coste de la IMPT. El impacto del resto de parámetros en la RCEI fue menor. Los escenarios de CE para la IMPT existían en las siguientes condiciones independientes:

- probabilidad de que la IMPT erradique el cáncer $\geq 0,859$ con la DAP de China ($\geq 0,809$ con una DAP de 50.000 \$/AVAC, $\geq 0,769$ con una DAP de 100.000 \$/AVAC);

- probabilidad de que la IMRT erradique el cáncer $\leq 0,771$ con la DAP de China ($\leq 0,821$ con una DAP de 50.000 \$/AVAC, $\leq 0,861$ con una DAP de 100.000 \$/AVAC);

- coste de la IMPT ≤ 61.899 \$ con la DAP de China ($\leq 93.508,3$ \$ con una DAP de 50.000 \$/AVAC, $\leq 175.945,3$ \$ con una DAP de 100.000 \$/AVAC).

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, la IMPT fue CE para el caso base con la DAP de China, proporcionando 1,65 AVAC adicionales a un coste adicional de 38.928,7 \$ en comparación con la IMRT, y se obtuvo una RCEI de 23.611,2 \$/AVAC. Se encontró que la probabilidad de que la IMPT erradicara el cáncer, la probabilidad de que la IMRT erradicara el cáncer, el coste de la IMPT y la edad del paciente eran componentes decisivos que influían en la RCEI.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan que los valores de utilidad aplicados en el modelo derivaron de estudios publicados previamente para el cáncer de cabeza y cuello debido a la falta de datos específicos para cáncer de senos paranasales y de cavidad nasal. También mencionan que, debido a la falta de datos válidos sobre los eventos adversos en IMPT e IMRT para los cánceres a estudio, toxicidades agudas/tardías y tasas de ingreso hospitalario durante el tratamiento, no se consideraron para el cálculo del CE la ganancia de efectividad con IMPT en relación con la reducción de estos eventos adversos.

V.2.2.2. Tórax

Cáncer de pulmón – Población adulta

Se incluyó un estudio de CE en esta indicación (131). Las características del estudio y su calidad, sus resultados, limitaciones y conclusiones se presentan a continuación. Información más detallada puede consultarse en el Anexo 7 (Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad) y Anexo 8 (Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Aldenhoven, 2023

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Aldenhoven y col. 2023 (131) fue realizado en los Países Bajos. El objetivo era explorar el CE de tres estrategias de tratamiento para pacientes con NSCLC en estadio III: 1) RT de fotones para todos los pacientes; 2) PT para todos los pacientes; 3) PT para pacientes

seleccionados. En la tercera estrategia de tratamiento, los pacientes se seleccionan basándose en modelos de probabilidades de ocurrencia de toxicidades.

El estudio utilizó un modelo analítico de decisión, construido a partir de una cohorte simulada de edad promedio 66 años (DE=10 años), un 30,8 % de mujeres, un 36,9 % de fumadores, un 88,0 % que recibían QT, y un 11,6 % con estado funcional de la OMS ≥ 2 . El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva de la sociedad y considerando una DAP de 80.000 €/AVAC. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Se tuvieron en cuenta 4 asunciones: 1) dentro de los primeros seis meses después del tratamiento, los pacientes solo podían experimentar una toxicidad a la vez; 2) no se consideró la probabilidad de aparición tardía de disnea y disfagia a los seis meses, ya que los modelos de PCTN solo predicen con precisión la aparición de la disnea hasta los seis meses, la disfagia aguda es más común en las primeras 2 a 3 semanas después del inicio del tratamiento y, según la opinión de los expertos, la aparición de disfagia después de seis meses es rara; 3) para los pacientes con disnea y/o cardiotoxicidad a los seis meses, las toxicidades eran irreversibles; 4) después de experimentar progresión de la enfermedad, ya sea en un período agudo o tardío, los pacientes entraron en un estado de enfermedad progresiva que reflejaba las mismas toxicidades que antes de la progresión de la enfermedad. Se llevó a cabo un AS determinista univariante, así como un ASP y se evaluó la probabilidad de que las estrategias fueran CE en diferentes DAP. Además, se llevaron a cabo análisis de escenarios: desde una perspectiva de sistema de salud, suponiendo que los minutos por fracción de PT y RT con fotones eran iguales (15 minutos), realizando un análisis de umbral para identificar la duración máxima de la fracción para PT individualizada que seguía siendo CE, excluyendo las pérdidas de productividad para PT, ya que las probabilidades de toxicidad eran menores en comparación con la RT con fotones, lo que podría reducir las pérdidas de productividad.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Para el caso base, la PT proporcionó un incremento en salud de 0,182 AVAC (PT todos) y 0,153 AVAC (PT individualizada) frente a la “RT con fotones para todos”, por un coste adicional de 33.783 € y 24.954 €, respectivamente. Esto conllevó unas RCEI de 185.673 €/AVAC (PT todos) y 163.467 €/AVAC (PT individualizada). Por tanto, la PT no resultó CE bajo el umbral de 80.000 €/AVAC ganado. La RT con fotones tuvo la mayor probabilidad de ser CE (97 %) bajo el umbral de 80.000 €/AVAC ganado, mientras que bajo umbrales superiores a 163.467 €/AVAC ganado, la PT individualizada fue CE. La PT para todos fue CE por encima de una DAP de 301.396 €/AVAC ganado.

El AS determinista univariante mostró que los parámetros más influyentes en el modelo eran los eventos cardíacos y las utilidades “sin toxicidad”. En el ASP, al aplicar la perspectiva sanitaria, las RCEI de la PT para todos y la PT individualizada en comparación con la RT con fotones para todos fueron de 152.094 €/AVAC y 134.256 €/AVAC, respectivamente. Excluyendo pérdidas de productividad, las RCEI fueron de 176.485 €/AVAC y 155.582 €/AVAC, respectivamente. Por último, asumiendo la misma duración de fracción entre estrategias, las RCEI fueron de 84.106 €/AVAC (PT para todos vs. RT con fotones) y 76.299 €/AVAC (PT individualizada vs. RT con fotones), resultando esta última CE bajo la DAP de 80.000 €/AVAC.

Conclusiones y limitaciones

Los resultados demuestran que la PT no es CE para todos los pacientes con cáncer de pulmón NSCLC avanzado, ni tampoco para pacientes seleccionados según modelos de PCTN actuales utilizados en los protocolos de los Países Bajos. Sin embargo, los autores del estudio estiman que con una mejor experiencia clínica, disminución en costes de personal y del tratamiento de la PT, la PT individualizada con una selección óptima de pacientes puede llegar a convertirse en una estrategia CE.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan que los datos necesarios para calcular los costes del tratamiento en su mayoría no están disponibles públicamente y, por lo tanto, es difícil acceder a ellos. En este caso, se estimaron según la opinión de expertos y la mejor evidencia disponible. Sin embargo, la estimación de los costes del tratamiento podría variar dramáticamente entre los centros de RT y, por lo tanto, podría limitar la generalización de los hallazgos. Los supuestos relacionados con el período de depreciación de los equipos de RT (basados en la vida física de un equipo y su vida clínica útil), afectan a los costes. Los análisis actuales son conservadores para la PT desde múltiples perspectivas.

V.2.2.3 Sistema digestivo

Cáncer pancreático – Población adulta

Se incluyó un estudio de CE en esta indicación (135). Las características del estudio y su calidad, sus resultados, limitaciones y conclusiones se presentan a continuación. Información más detallada puede consultarse en el Anexo 7 (Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad) y Anexo 8 (Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Hiroshima, 2023

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Hiroshima y col. 2023 (135) fue realizado en Japón. El objetivo era evaluar el CE de la PT para el cáncer pancreático localmente avanzado, como sustitución de la RT convencional con fotones (concretamente, 3D-CRT).

El estudio utilizó un árbol de decisión combinado con un modelo de Markov, aunque no se reportó la población a estudio o caso base. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del pagador y considerando una DAP de 7.500.000 yenes (¥) por AVAC (65.217 \$/AVAC). Se consideró un horizonte temporal de 5 años. Se asumió que, tras el tratamiento con RT, algunos pacientes seguían vigilancia activa, mientras que otros seguían tratamiento con QT. Aquellos que seguían vigilancia activa, recibían igualmente QT en caso de progresión de la enfermedad. Las probabilidades de transición se basaron en literatura científica y consulta con expertos. Se hizo un AS determinista y un ASP en que los límites inferior y superior fueron ± 50 % del valor del caso base para los elementos de coste y ± 20 % tanto para las probabilidades como para las ponderaciones de utilidad. La tasa de descuento varió del 0 % al 5 %. También realizaron un análisis de escenarios en que se asumió un coste para la PT de 1.600.000 ¥ (tarifa existente en la seguridad social de Japón para cánceres no raros) en lugar de 2.375.000 ¥ como en el caso base (tarifa para cánceres raros, entre los cuales el pancreático localmente avanzado).

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Para el caso base, la PT proporcionó un incremento en salud de 0,70429344 AVAC por un coste adicional de 3.786.926 ¥, lo que conllevó una RCEI de 5.376.915 ¥/AVAC. Según la DAP sugerida de 7.500.000 ¥/AVAC, la PT se consideraría CE frente a la 3D-CRT basada en fotones. En el AS se vio que la RCEI era sensible sobre todo al coste de la PT, oscilando entre 3.697.680 ¥/AVAC y 7.056.151 ¥/AVAC. Aun así, el límite superior del coste de la PT dio una RCEI por debajo del umbral de 7.500.000 ¥/AVAC, manteniéndose por tanto CE. La curva de aceptabilidad de CE generada por el ASP mostró que la probabilidad de que PT fuera rentable era del 99,5 %. En el análisis de escenarios, asumiendo un coste de 1.600.000 ¥ para la PT, la RCEI fue de 4.305.913 ¥/AVAC, con una probabilidad del 100 % de ser CE. Los resultados se consideraron estables frente a la incertidumbre de los supuestos hechos en el modelo.

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, se puede concluir que la PT para el cáncer de páncreas localmente avanzado, como reemplazo de la RT convencional con fotones, es CE. El valor de la RCEI en el caso base fue de 5.376.915 ¥/AVAC (46.756 \$/AVAC), inferior a la DAP establecida por las autoridades de Japón para el tratamiento contra el cáncer (7.500.000 ¥/AVAC o 65.217 \$/AVAC). Incluso asumiendo un coste de la PT superior, la RCEI se mantuvo bajo el umbral de CE.

Como limitaciones, la evidencia clínica sobre los beneficios de la PT provino de estudios no comparativos y retrospectivos; no se consideraron los eventos adversos, pues se asumió que estos son raros y ocurrían con mayor frecuencia en la RT con fotones. No se incluyó una comparación con la IMRT, cuyo uso puede aumentar en los próximos años. Por último, no se consideraron los costes de construcción de un nuevo centro de PT; el análisis se centró en el uso de la PT en centros ya existentes.

Hepatocarcinoma – Población adulta

Se incluyó un estudio de CE en esta indicación (136). Las características del estudio y su calidad, sus resultados, limitaciones y conclusiones se presentan a continuación. Información más detallada puede consultarse en el Anexo 7 (Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad) y Anexo 8 (Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Leung, 2017

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Leung y col. 2017 (136) fue realizado en Taiwán. El objetivo era comparar el CE de la PT y la SBRT basada en fotones para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado inoperable.

El estudio utilizó un modelo de Markov con 3 posibles estados de salud para evaluar costes, resultados de salud y coste-utilidad, simulando una cohorte de 10.000 pacientes. La población a estudio eran pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado inoperable, con características recogidas de dos ensayos clínicos identificados en la literatura (fase I y II para SBRT; fase II para PT). Los pacientes que recibieron PT tenían 70 años y el 67 % eran hombres; los pacientes que recibieron SBRT basada en fotones tenían 69,4 años y el 78,4 % eran hombres. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva de un sistema de salud con un único pagador y considerando una DAP de 2.157.024 nuevos dólares taiwaneses por AVAC (3 veces el PIB per cápita). Se consideró un horizonte temporal de 5 años. De acuerdo con la opinión de los expertos, se asumieron dosis total de radiación, tasas de fallo del tratamiento y supervivencia de los pacientes hallados en la literatura. Se realizó un diagrama de tornado para

determinar los principales parámetros que afectan el modelo y un ASP variando todos los parámetros en un rango del 30 %.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Para el caso base, la PT proporcionó un incremento en salud de 2,61 AVAC por un coste adicional de 557.907 nuevos dólares taiwaneses, lo que conllevó una RCEI de 213.354 nuevos \$ taiwaneses/AVAC. En relación con AS univariante, el diagrama de tornado ilustró que los 6 parámetros que más impactaban el modelo eran la utilidad de los pacientes tratados con PT o SBRT en estados estables y progresivos, así como los costes médicos directos en ambos estados. El alto valor de utilidad de los pacientes tratados con PT en estados estables y progresivos da como resultado que la PT sea la estrategia preferida. La simulación de Monte Carlo demostró que la probabilidad de que la PT y la SBRT fueran CE era del 97 % y el 4 %, respectivamente, en base al umbral de DAP de 2.157.024 \$ taiwaneses.

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, la PT es una terapia CE para el carcinoma hepatocelular avanzado inoperable en el umbral de DAP de Taiwán. La RCEI podría ser considerablemente menor si se eligieran para el tratamiento aquellos pacientes con mayor riesgo de toxicidad grave; por tanto, el CE depende en gran medida de la posibilidad de seleccionar pacientes de riesgo adecuados para la terapia.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan que los datos sobre los resultados clínicos de la PT en este tipo de tumor son escasos y pueden limitar la validez del modelo. Los datos de supervivencia y utilidades utilizados pueden haberse visto afectados por el hecho de que la afectación extrahepática y la función hepática de los pacientes participantes en los ensayos clínicos era diferente para la PT y la SBRT.

V.2.2.4 Sistema genitourinario

Cáncer de próstata – Población adulta

Se incluyeron 3 estudios de CE en esta indicación (134, 140, 143). Las características de cada estudio y su calidad, sus resultados, limitaciones y conclusiones se presentan a continuación. Información más detallada puede consultarse en el Anexo 7 (Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad) y Anexo 8 (Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Butala, 2022

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Butala y col. 2022 (134) fue realizado en EE. UU. El objetivo era evaluar la sensibilidad de las conclusiones de diferentes análisis de CE publicados sobre las opciones de tratamiento radioterapéuticas para cáncer de próstata.

El estudio determinó la heterogeneidad en los costes, las probabilidades de transición y las estimaciones de utilidades empleadas en análisis de CE identificados mediante una búsqueda sistemática y seguidamente se construyó un modelo de Markov con los parámetros disponibles, variándolos dentro de los rangos de distribución encontrados. El caso base era un hombre estadounidense de 65 años con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable tratado con PT o con IMRT basada en fotones. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del pagador y considerando una DAP de 200.000 \$/AVAC. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Los valores del caso base del modelo se calcularon como medias aritméticas a partir de las fuentes de referencia. Para el AS, se mantuvieron todos los valores del caso base del modelo, excepto un único parámetro que varió entre la estimación más baja y la más alta.

Se valoró la calidad del estudio como media (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

La PT aportó un beneficio de 0,05 AVAC por un coste adicional de 35.500 \$, lo que conllevó una RCEI de 769.000 \$/AVAC. Al variar los parámetros a los valores base publicados, el modelo demostró 3 posibles resultados: PT CE (RCEI <200.000 \$/AVAC), IMRT CE (RCEI >200.000 \$/AVAC), IMRT dominante sobre PT (menos costosa y más efectiva). Los parámetros más influyentes (en orden) fueron el valor de la utilidad de estar libre de enfermedad sin síntomas, el coste de la PT y el coste de la IMRT.

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, la RS de análisis de CE publicados para el manejo del cáncer de próstata demostró una heterogeneidad significativa en las estimaciones de parámetros utilizados para dichos análisis. Aunque es de esperar que haya heterogeneidad en las estimaciones de parámetros en diferentes entornos clínicos, el estudio demostró que las conclusiones variaban considerablemente dependiendo de tales parámetros, lo que implica la necesidad de tener siempre en consideración si las estimaciones de parámetros de modelos de CE son apropiadas para el entorno concreto en el que se pretenda tomar una decisión.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan que los costes, utilidades y probabilidades de transición derivan de una RS que incluye

estudios relativamente antiguos (a partir del año 2000) que podrían sesgar negativamente las estimaciones de toxicidad y eficacia de tecnologías más antiguas; aun así, la mayoría de estudios incluidos en la revisión son posteriores al año 2012. También, los estudios incluidos en la revisión pueden diferir en términos de agresividad de la enfermedad. Por otro lado, hubo estimaciones individuales no idénticas que tuvieron que agruparse en una misma categoría: por ejemplo, la toxicidad aguda gastrointestinal de grado 3 con IMRT se categorizó en la misma categoría que la toxicidad rectal de grado ≥ 2 . Además, diferentes modalidades de RT basada en fotones (SBRT, IMRT, 3DCRT, braquiterapia de baja tasa de dosis) se clasificaron bajo una sola variable, por lo que es posible que las variaciones en las estimaciones representen diferencias específicas de cada técnica. Otra limitación del estudio es la utilización de un AS unidireccional y no probabilístico.

Li, 2022b

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Li y col. 2022b (140) fue realizado en China. El objetivo era evaluar el CE de la SBRT con protones vs. la SBRT con fotones para reducir la disfunción erétil relacionada con la irradiación.

El estudio utilizó un modelo de decisión de Markov. El caso base fue un hombre sin disfunción sexual de 66 años (edad promedio de los pacientes con cáncer de próstata) diagnosticado con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (T2aN0M0, Gleason 6, antígeno prostático específico <10 ng/ml). El paciente recibía SBRT con protones o bien con fotones como tratamiento radical contra el cáncer y no requería terapia hormonal. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema nacional de salud y considerando una DAP de 37.653 \$/AVAC. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Se tuvieron en cuenta 4 asunciones: 1) los regímenes de tratamiento fueron similares excepto por la técnica de irradiación (los beneficios terapéuticos de los protones sobre los fotones radicarón en su capacidad para disminuir el riesgo de disfunción erétil relacionada con la irradiación); 2) la disfunción erétil relacionada con la irradiación ocurriría dentro de los 5 años posteriores a la RT y podría ser irreversible si ocurriera; 3) la SBRT con protones tuvo resultados a nivel sexual similares a la SBRT con fraccionamiento convencional; 4) otros resultados clínicos, incluidas las tasas de supervivencia y otras toxicidades relacionadas con la irradiación, fueron idénticos entre las dos estrategias de tratamiento. Se hicieron análisis por grupos de edad (50, 55, 60, 65, 70 y 75 años) y ASP para examinar la robustez del modelo sobre la base de la incertidumbre conjunta para los parámetros de coste y utilidad. También se analizaron diferentes escenarios con DAP de 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Para el caso base, la SBRT con protones aportó un incremento de 0,152 AVAC frente a la SBRT con fotones, por un coste adicional de 7.233,4 \$. Esto conllevó una RCEI de 47.456,5 \$/AVAC. Para los pacientes de 50, 55, 60, 65, 70 y 75 años, la RCEI fue de 12.145,3, 18.720,7, 32.399,6, 44.498,1, 67.404,6 y 148.243,0 \$/AVAC, respectivamente. El diagrama de tornado identificó que el coste de la SBRT con protones, seguido de la utilidad de la disfunción eréctil, el coste de la SBRT con fotones y el coste anual del tratamiento para la disfunción eréctil tenían impactos sustanciales en la RCEI. Cuando el coste de la SBRT de protones varió de 15.432,5 \$ a 20.560,1 \$, la RCEI osciló entre 30.611,7 \$/AVAC y 64.252,8 \$/AVAC. El análisis por edades demostró que la SBRT con protones podría ser CE para pacientes ≤ 62 años con la DAP de China (37.653 \$/AVAC), ≤ 66 años con una DAP de 50.000 \$/AVAC y ≤ 73 años con una DAP de 100.000 \$/AVAC. Además, para los pacientes de edad promedio (66 años), la PT era CE en los siguientes escenarios: 1) cuando el coste de la PT disminuyó de 18.000 \$ a $\leq 16.505,7$ \$ o en pacientes con esperanza de vida ≥ 88 años con la DAP de China, 2) cuando el coste de la PT fue $\leq 18.387,7$ \$ o el paciente tenía una esperanza de vida ≥ 80 años con una DAP de 50.000 \$/AVAC, 3) cuando el coste de la PT fue $\leq 26.008,7$ \$ o el paciente tenía una esperanza de vida ≥ 73 años con una DAP de 100.000 \$/AVAC.

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, los resultados respaldan el uso de la SBRT con protones en pacientes con cáncer de próstata localizado más jóvenes, sin disfunción eréctil previa, para una mejor preservación de la función eréctil. En la toma de decisiones sobre PT, se deberían, por tanto, considerar la edad del paciente, la función eréctil previa al tratamiento, las necesidades sexuales individuales, la esperanza de vida y el coste de la PT. Los escenarios de CE para la PT podrían ampliarse con una disminución en el coste o un aumento en los beneficios de dicha tecnología.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan que el modelo está construido sobre la base de asunciones sobre los desenlaces a nivel sexual de ambos tratamientos radioterápicos. Es preferible realizar ECA prospectivos bien diseñados que comparen directamente la SBRT de protones con la SBRT de fotones para evaluar los beneficios de la PT en la preservación de la función sexual. Por otro lado, no se tuvieron en cuenta otras toxicidades más allá de la disfunción eréctil. Como fortalezas, el estudio comprobó la robustez del modelo confirmando que la supervivencia y tasas de disfunción eréctil predichas por el modelo coincidían con las reportadas en la literatura.

Parthan, 2012

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Parthan y col. 2012 (143) fue realizado en EE. UU. El objetivo era determinar el CE de la PT y la IMRT y SBRT basadas en fotones para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localizado.

El estudio utilizó un modelo de Markov. La población a estudio fueron hombres de 65 años con cáncer de próstata localizado que rechazaron o no eran elegibles para la cirugía y sí eran elegibles para RT externa. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva tanto del pagador como de la sociedad y considerando una DAP de 50.000 \$/AVAC. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Se asumió que los pacientes podían experimentar toxicidad a largo plazo relacionada con el tratamiento durante el primer año después del tratamiento y corrían el riesgo de seguir experimentándola durante toda su vida. La toxicidad con respecto a función sexual se asumió equivalente para la PT y la IMRT basada en fotones, y superior a la de la SBRT. Durante cada ciclo de Markov, los pacientes permanecían en el mismo estado de salud de Markov o bien morían. La mortalidad específica del tratamiento y las tasas de mortalidad anual a largo plazo con cáncer de próstata localizado se basaron en fuentes publicadas y datos de SEER, respectivamente. El control de la enfermedad a largo plazo se asumió comparable entre todos los tratamientos. Se realizó un AS univariante modificando los parámetros seleccionados del modelo en función del IC del 95 % de la estimación del caso base, manteniendo constantes todos los demás parámetros. Dado que los IC no estaban disponibles para los costes utilizados en el modelo, estos se variaron en un rango del 75 % al 125 % de la estimación del caso base, manteniendo constantes todos los demás parámetros. También se realizó un ASP para evaluar la incertidumbre en el análisis de CE, determinando la probabilidad de que un tratamiento fuera CE bajo el umbral de 50.000 \$/AVAC. Se probó un escenario de costes alternativo aplicando un coste anual para el tratamiento de la toxicidad GI, en lugar de los costes únicos utilizados en el caso base. Al no disponer de una tasa de toxicidad relacionada con la disfunción sexual para la PT, se evaluó un escenario de toxicidad alternativo estableciendo que la disfunción sexual fuera igual para la PT que para la SBRT. Finalmente, en los análisis de umbral, la toxicidad de la SBRT se varió con respecto al supuesto del caso base para evaluar el impacto de las tasas de toxicidad alternativas en los resultados del caso base.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

La PT conllevó un decremento de 0,047 AVAC con relación con la SBRT y un incremento en el coste de 44.539 \$ (perspectiva pagador) o 46.560 \$

(perspectiva social), lo que implica que la PT estuvo dominada por la SBRT desde ambas perspectivas. En el AS, cuando los parámetros de toxicidad variaron según sus IC y los costes en $\pm 25\%$, los resultados obtenidos para el caso base se mantuvieron estables, tanto desde la perspectiva del pagador como de la sociedad. La SBRT basada en fotones fue la estrategia dominante, siendo menos costosa y más efectiva que la PT. En un umbral de 50.000 \$/AVAC, la SBRT fue CE en el 94 % y el 96 % de las simulaciones probabilísticas en comparación con la PT desde una perspectiva del pagador y de la sociedad, respectivamente. El análisis del escenario de costes alternativo que utilizó un coste anual para el tratamiento de la toxicidad GI, en lugar de los costes únicos utilizados en el modelo de caso base, produjo resultados similares a los del caso base. La PT siguió siendo más costosa y produjo menos AVAC en comparación con la SBRT desde cualquier perspectiva. Cuando la toxicidad de la disfunción sexual para PT se igualó a la de la SBRT, la SBRT dominó débilmente a la IMRT y ya no dominó a la PT.

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, la SBRT era menos costosa que la IMRT y la PT, y los pacientes tratados con SBRT podrían obtener una mejor calidad de vida debido a su perfil de toxicidad más favorable. Basado en el supuesto de que cada modalidad de tratamiento produce una eficacia equivalente a largo plazo, la SBRT es una estrategia CE que da como resultado en una mejor supervivencia ajustada por calidad en comparación con la PT para el tratamiento del cáncer de próstata localizado.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan que los datos sobre toxicidad de la SBRT están basados en un número limitado de estudios clínicos no aleatorizados (sin grupo control u observacionales), concretamente la probabilidad de experimentar cada tipo de toxicidad tardía derivó de 10 estudios no comparativos, y faltan datos sobre el tiempo medio de resolución de dichas toxicidades.

V.2.2.5 Mama y sistema reproductor femenino

Cáncer de mama – Población adulta

Se incluyeron 4 estudios de CE en esta indicación (132, 137, 139, 141, 142, 146). Las características de cada estudio y su calidad, sus resultados, limitaciones y conclusiones se presentan a continuación. Información más detallada puede consultarse en el Anexo 7 (Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad) y Anexo 8 (Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Li, 2022c

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Li y col. 2022c (141) fue realizado en China. El objetivo era evaluar el CE de la IMPT frente a la IMRT basada en fotones a la hora de reducir el riesgo de cardiopatía isquémica relacionado con la irradiación, basándose en la dosis promedio al corazón de los fotones y el riesgo cardíaco preexistente.

El estudio utilizó un modelo de decisión de Markov de dos brazos. El caso base fue una paciente posmenopáusica de 50 años con diagnóstico de carcinoma ductal invasivo del lado izquierdo en estadio II (T2N1M0) y sin factores de riesgo cardíaco preexistente. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema nacional de salud y considerando una DAP de 37.653 \$/AVAC (tres veces el PIB per cápita chino en 2021). También se adoptaron 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Se tuvieron en cuenta 4 asunciones: 1) la ventaja de los protones sobre los fotones radica en su capacidad para reducir el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica a lo largo de la vida; 2) se asumió una cantidad constante de 0,5 Gy de dosis promedio al corazón para todas las irradiaciones de protones, en comparación con diferentes dosis promedio al corazón en irradiaciones de fotones; 3) el control tumoral y otros perfiles de toxicidad del tratamiento eran idénticos entre las dos estrategias; 4) el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica a lo largo de la vida era idéntico entre la población de cáncer de mama no irradiada y la población general. Se realizó un ASP para examinar la robustez del modelo sobre la base de la incertidumbre conjunta para los parámetros de coste y utilidad, y se utilizó un diagrama de tornado para evaluar las influencias de los parámetros en el CE, variando cada parámetro en el IC del 90 % identificado en el ASP. Se hicieron análisis estratificados de riesgo para la dosis promedio al corazón de fotones y el riesgo cardíaco preexistente en pacientes mujeres de 40, 50 y 60 años (para simular sus diferentes ocurrencias de enfermedad cardíaca isquémica) bajo diferentes configuraciones de coste de protones y DAP. Por último, para pacientes con diferentes niveles de riesgo cardíaco preexistentes, se estimaron los umbrales más allá de los cuales los protones se considerarían CE.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Para el caso base, la PT aportó un incremento en salud de 0,043 AVAC por un coste adicional de 37.915,1 \$ en relación con la terapia con fotones, lo que conllevó una RCEI de 879.729,9 \$/AVAC. En el AS, el beneficio en salud aumentó de 0,043 a 0,964 AVAC cuando el riesgo cardíaco preexistente aumentó a 10 veces su nivel basal. El diagrama de tornado demostró que

solo el coste (y no la utilidad) de la PT tenía un impacto significativo en la RCEI; cuando el coste varió de 37.060,5 \$ a 62.933,8 \$, la RCEI osciló entre 579.499,2 \$/AVAC y 1.179.828,2 \$/AVAC. El impacto de la utilidad de “saludable”, la utilidad de “enfermedad cardíaca isquémica no fatal” y el coste de los fotones fue relativamente limitado y el cambio de los parámetros individuales no condujo a un cambio notable en la RCEI.

Según los costes y la DAP considerada en este estudio, los beneficios cardíacos obtenidos con la PT podrían alcanzar los umbrales de CE solo en pacientes con una carga importante de factores de riesgo cardiovascular. Para pacientes de 40, 50 y 60 años en los principales estratos de factores de riesgo cardiovascular seleccionados, la PT podía ser CE si la dosis promedio al corazón de fotones mínima requerida era de 5 Gy. A un coste de la PT de 50.000 \$, esta podría ser CE para pacientes con diabetes de 60 años y pacientes de 50 años con hipertensión de grado II-III en la DAP de China; para pacientes de 60 años con diabetes y pacientes de 50 años con hipertensión de grado II-III o 2 factores de riesgo cardíaco importantes con una DAP de 50.000/AVAC; y para pacientes de 60 años con diabetes, hipertensión de grado II-III o 2 factores de riesgo cardíaco importantes y pacientes de 50 años con colesterol total de 240 mg/dL con una DAP de 100.000 \$/AVAC.

Conclusiones y limitaciones

Los escenarios de CE de la PT en pacientes con cáncer de mama se estimaron mediante análisis de estratificación de riesgo para la dosis cardíaca media de fotones y riesgo cardíaco preexistente. El estado de riesgo cardíaco preexistente del paciente con cáncer de mama fue un factor clave que afecta los beneficios cardíacos obtenidos con la PT y, por tanto, debe ser una consideración importante para la decisión clínica de utilizar dicha técnica. Existen escenarios de CE para la PT en pacientes con alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan las asunciones del modelo, la incertidumbre en los datos, el hecho de que el riesgo cardiovascular preexistente debería evaluarse de manera individual para cada paciente y que la dosis promedio al corazón no tiene en cuenta la dosis a las distintas subestructuras cardíacas. Como fortalezas, se comprobó la robustez del modelo confirmando que las tasas de supervivencia relacionadas con el cáncer para la estrategia de protones y fotones eran idénticas, y que el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica y el riesgo total de cardiopatía isquémica predichos por el modelo correspondían al proceso natural de la enfermedad según datos reportados en la literatura.

Austin, 2021

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Austin y col. 2021 (132) fue realizado en Australia. El objetivo era demostrar un método para seleccionar pacientes con cáncer de mama izquierda adecuados para la terapia de protones en función del CE del tratamiento.

El estudio llevó a cabo un modelo de Markov de eventos discretos comparando la IMPT frente a la RT con fotones de tipo 3DCRT/IMRT. Las probabilidades de control del tumor y las toxicidades se estimaron a partir de datos dosimétricos comparativos reales obtenidos de forma individual en 16 pacientes. La población a estudio fue una cohorte de 16 pacientes reales con cáncer de mama en etapa temprana, capaces de realizar una inspiración profunda mantenida. La edad promedio era de 56 años (rango 36-74). El 50 % de los diagnósticos fueron carcinoma ductal invasivo, además de carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma papilar, carcinoma ductal in situ y carcinoma apocrino. La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio T1 (68 %) y N0 (87,5 %). Se excluyó la enfermedad metastásica. No se reportó la perspectiva desde la que se llevó a cabo el análisis. Se consideró una DAP de 36.000 \$/AVAC. No se reportó el horizonte temporal considerado. Se asumieron las probabilidades de transición basadas en modelos radiobiológicos de probabilidad de control tumoral, PCTN y probabilidad de inducción de segundo cáncer primario. Se asumió que no era posible recuperarse de la enfermedad cardiovascular o de un segundo cáncer una vez desarrollados. No se podía transitar entre estado de salud y estado de cáncer una vez empezado el primer ciclo de Markov. No podían coexistir eventos adversos y un segundo cáncer primario, ni un cáncer inicial con un segundo cáncer primario. Una vez recuperado el paciente de neumonitis, no podía recaer. En un AS, se variaron los siguientes parámetros: diferencia de costes entre IMPT y comparador; tasa de recuperación de la neumonitis; probabilidad de muerte por segundo cáncer; coste del segundo cáncer; utilidad del segundo cáncer; riesgo basal de enfermedad cardiovascular.

Se valoró la calidad del estudio como baja (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

En el caso base, la IMPT aportó unos incrementos en beneficios en comparación con la RT basada en fotones que variaban por paciente entre -0,36 y 0,37 (concretamente: 0,22; 0,17; 0,14; 0,13; 0,36; 0,23; 0,19; 0,37; 0,30; 0,27; 0,27; 0,21; 0,08; 0,18; 0,19; 0,58; -0,30; -0,36). Los costes adicionales de la IMPT variaban igualmente por paciente entre -16.680 y 17.780 \$ australianos (concretamente: 16.570, 17.780, 17.300, 17.110, 17.760, 17.770, 17.000, 17.310, 16.310, 16.500, 17.760, 17.740, 17.550, 17.630, 17.440, -15.670, -16.120, -16.680). Esto conllevó unas RCEI de la IMPT frente a la RT con fotones que variaban

entre 26.750 y 237.110 \$ australianos, siendo CE únicamente para 1 paciente de la cohorte y no CE para 15.

Según el AS, si la IMPT pudiera administrarse a un menor coste (1,5 veces más que la RT de fotones), una proporción significativamente mayor de la cohorte podría tratarse con IMPT de manera CE. En cambio, la IMPT tenía menos probabilidades de ser CE cuando se asumía una probabilidad 50 % menor de muerte debido a la inducción de un segundo cáncer. Los resultados fueron estables con la variación de otros parámetros del modelo.

Conclusiones y limitaciones

Se encontró que la IMPT no era CE para la mayoría de la cohorte, mientras que sí era CE para pacientes seleccionadas con cáncer de mama izquierda donde la IMRT basada en fotones resultaba en una dosis significativamente mayor para el tejido normal y, por tanto, tenían un riesgo más elevado de segunda neoplasia maligna. Los autores presentan este modelo como una herramienta para evaluar el CE de los tratamientos caso por caso, facilitando la individualización y garantizando el uso eficiente de los recursos sanitarios.

Según los autores del estudio, una de las limitaciones del estudio es que se omitieron las reirradiaciones y se asumió que la muerte no conllevaba costes. La inclusión de estos dos aspectos podría aumentar la probabilidad de que la IMPT fuera CE, asumiendo que esta conlleva un mayor control del tumor y menor tasa de segundos cánceres. Por otro lado, no se incluyeron toxicidades agudas. Por último, el tamaño de muestra fue pequeño y la estimación de probabilidades de desarrollar toxicidades mediante modelos radiobiológicos presenta limitaciones en sí misma. En cuanto a población, la cohorte está formada únicamente por pacientes que pueden realizar una apnea, y por tanto puede no ser representativa de la población general de pacientes con cáncer de mama.

Xie, 2020

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Xie y col. 2020 (146) fue realizado en EE. UU. El objetivo era realizar un análisis de CE de la práctica clínica habitual en comparación con técnicas avanzadas de RT postmastectomía que incluyen IMRT, STD-VMAT, VMAT no coplanar (NC-VMAT), VMAT de arco múltiple (MA-VMAT), tomoterapia (TOMO), terapia de haz mixto (MIXED) e IMPT.

El estudio utilizó un modelo de Markov con una cohorte hipotética de mujeres que recibieron RT postmastectomía con una dosis prescrita de 50 Gy en 25 fracciones. La cohorte estaba formada por una población de mujeres postmenopáusicas de 55 años con cáncer de mama en estadio III (nódulo positivo con un diámetro del tumor inferior a 2 cm) después de una mastectomía, y el volumen objetivo de planificación (PTV) incluía la pared torácica izquierda, áreas supraclavicular y axilar, y área de la cadena mamaria interna. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del

pagador y considerando una DAP de 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC. Se consideró un horizonte temporal de 15 años. Se asumió que todas las técnicas avanzadas tienen la misma probabilidad de control tumoral, recurrencia local y metástasis que la práctica clínica habitual. En cambio, las probabilidades de efectos secundarios radiogénicos después de la RT avanzada postmastectomía se calcularon basándose en la probabilidad de complicaciones del tejido normal, modelos de riesgo de cánceres secundarios a lo largo de la vida y modelos de riesgo de eventos coronarios para una cohorte de 55 años. Se asumió que todos los eventos pulmonares y cardíacos comenzaban a partir del undécimo año después de la RT, mientras que los eventos mamarios contralaterales comenzaban a partir del sexto año. Las tasas de mortalidad anual por cáncer de mama se derivaron del Grupo Colaborativo de Ensayadores Tempranos de Cáncer de Mama (EBCTCG) y las tasas de mortalidad normales se basaron en las tablas de vida de EE. UU. La muerte por efectos secundarios radiogénicos fue causada principalmente por toxicidad cardíaca y cánceres secundarios. Se realizó un AS univariante para determinar la variabilidad de la RCEI en función de las probabilidades, utilidades y costes de tratamiento del cáncer de mama contralateral, el cáncer de pulmón y las toxicidades cardíacas, así como un ASP variando las probabilidades, utilidades y costes simultáneamente a través de sus distribuciones utilizando una simulación de Monte Carlo de segundo orden.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Para el caso base, la IMPT aportó un incremento en beneficios de 0,306; 0,19; y 0,116 AVAC en comparación con la práctica clínica habitual, STD-VMAT e IMRT, respectivamente, por un coste adicional de 22.793, 19.014 y 17.602 \$. Esto conllevó unas RCEI de 74.564 \$/AVAC (IMPT vs. SOC), 100.073 \$/AVAC (IMPT vs. STD-VMAT) y 151.741 \$/AVAC (IMPT vs. IMRT). Se compararon también otras modalidades avanzadas de RT postmastectomía, pero resultaron dominadas por STD-VMAT o por IMRT.

El AS univariante mostró que la probabilidad de toxicidad cardíaca tenía el impacto más significativo en los resultados del modelo. El ASP mostró que todas las técnicas avanzadas de RT postmastectomía eran más CE que la práctica clínica habitual en el umbral de DAP de 100.000 \$/AVAC, mientras que casi ninguna de las técnicas avanzadas lo era en el umbral de DAP de 50.000 \$/AVAC. La IMPT tenía una probabilidad del 0 % de ser CE, comparado con la práctica clínica habitual, con una DAP de 50.000 \$/AVAC, mientras que tenía una probabilidad del 99,9 % de ser CE considerando una DAP de 100.000 \$/AVAC.

Conclusiones y limitaciones

La mayoría de las técnicas de RT postmastectomía avanzadas, incluida la IMPT, fueron más CE que la práctica clínica habitual en un umbral de DAP de 100.000 \$/AVAC, mientras que ninguna fue más CE que la práctica clínica habitual en un umbral de DAP de 50.000 \$/AVAC. La IMPT tuvo la RCEI más alta en relación con la práctica clínica habitual (74.564 \$/AVAC), lo que se debe principalmente al alto coste del tratamiento inicial, y fue solo CE al considerar un umbral de DAP de 100.000 \$/AVAC.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan la falta de información clínica sobre las toxicidades tardías de las técnicas avanzadas evaluadas. En segundo lugar, el estudio se realizó únicamente desde la perspectiva del pagador (quien, en este caso, no financia las instalaciones de PT). Por último, solo se realizó el análisis en una cohorte de pacientes con una edad específica, mientras que factores como la diferencia de edad, el historial de tabaquismo, el subtipo de cáncer de mama y las enfermedades cardíacas previas pueden tener impactos significativos en las probabilidades de transición. Como fortalezas, se confirmó la validez externa del modelo comparando la predicción de mortalidad del modelo con la herramienta CancerMath. Además, el estudio consideró, a diferencia de estudios anteriores, los efectos secundarios radiogénicos.

Mailhot Vega, 2016

Descripción del estudio y calidad

El estudio de Mailhot Vega y col. 2016 (142) fue realizado en EE. UU. El objetivo era llevar a cabo un análisis de CE para identificar a las pacientes con cáncer de mama para quienes la PT puede ser una estrategia rentable en comparación con la RT con fotones, estableciendo los umbrales de dosis cardíaca a partir de los cuales la PT era potencialmente rentable, teniendo en cuenta la edad de las pacientes y riesgo cardiovascular.

El estudio utilizó un árbol de decisión combinado con un Modelo de Markov de 2 brazos comparando la PT (plan estándar que aporta 0,5 Gy de dosis cardíaca promedio) con la RT con fotones (de 1 a 10 Gy de dosis cardíaca promedio). La población a estudio fueron mujeres, estratificadas por edad (40, 50 y 60 años), con o sin factores de riesgo cardiovascular. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva social y considerando una DAP de 50.000 y 100.000 \$/AVAC. Se consideró un horizonte temporal de por vida. Se asumió que la enfermedad coronaria se manejó médicamente. No se asumió ninguna diferencia en el control tumoral entre los 2 grupos; estos se diferenciaban únicamente en el coste inicial del tratamiento y la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular basándose en la dosis cardíaca media. Las diferencias de parámetros dentro de los estratos de mujeres sin factores de riesgo cardiovascular o con 1 o más factores de riesgo solo variaron en relación con la probabilidad de desarrollar

enfermedad cardiovascular. Se construyeron y analizaron seis escenarios diferentes: participantes que entraban en el modelo a las edades de 40, 50 y 60 años, en combinación con si ingresaban en el modelo con o sin factores de riesgo cardiovascular. Se realizó un ASP para evaluar los factores de riesgo del paciente y los escenarios dosimétricos en los que la PT podía ser CE en comparación con la RT de fotones. Los modelos se ejecutaron en iteraciones separadas a lo largo de un espectro de supuestas dosis cardíacas promedio de fotones, desde un mínimo de 1 Gy hasta un máximo de 10 Gy. Se testó la robustez del modelo y la influencia de incluir el cateterismo como una posibilidad posterior dentro del estado de salud de la enfermedad coronaria.

Se valoró la calidad del estudio como alta (ver detalles de la valoración en el ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe).

Resultados

Se obtuvieron diferentes RCEI en mujeres de 40, 50 y 60 años, para la PT en comparación con varias dosis de RT con fotones, de 1 a 10 Gy. Para mujeres sin factores de riesgo cardiovascular, la PT no fue CE a una DAP de 50.000 €/AVAC. Sin embargo, sí resultó CE a una DAP de 100.000 €/AVAC y dosis cardíacas medias de 10 Gy para mujeres de 40 años de edad y 9 Gy para mujeres de 50 años. En mujeres con ≥ 1 factor de riesgo cardiovascular, se encontró que la dosis cardíaca promedio a partir de la cual la PT era CE era menor que en mujeres sin factores de riesgo.

El ASP observó que la PT era CE bajo una DAP de 100.000 \$/AVAC en mujeres sin factores de riesgo cardiovasculares en todos los grupos de edad evaluados: 7 Gy para mujeres de 50 años y 9 Gy para mujeres de 40 y 60 años. En mujeres con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular, el ASP confirmó valores similares al análisis del caso base, con una caída de 1 Gy en los umbrales de dosis cardíacas medias a partir de los cuales la PT era la estrategia de preferencia.

Conclusiones y limitaciones

Según los autores del estudio, a pesar del coste del tratamiento, existen escenarios en los que la PT es CE, como en pacientes con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular en las que los planes con fotones no pueden lograr una dosis cardíaca promedio inferior a 5 Gy. Dado el supuesto beneficio de que una reducción de la dosis cardíaca promedio connotaría un menor riesgo de enfermedad coronaria, los autores también apuntan a una preferencia por la PT en pacientes más jóvenes (40 o 50 años, frente a 60 años) con mayor expectativa de vida.

Como limitaciones, los autores del estudio mencionan que las únicas diferencias tenidas en cuenta en los parámetros entre el grupo que recibió PT y el que recibió RT con fotones fueron el coste inicial del tratamiento y la probabilidad de desarrollar cardiopatía coronaria según la dosis cardíaca

promedio. No se incluyó el tratamiento quirúrgico de la enfermedad coronaria y los participantes del modelo se limitaron a la aparición de una sola intervención coronaria percutánea a lo largo de su vida, que a su vez no se asoció con ninguna mortalidad aguda o posterior ni con una disminución de la utilidad. Además, aunque dosimétricamente la PT puede dar como resultado una dosis pulmonar más baja y una mejor cobertura de los nódulos mamarios internos sin un aumento significativo en la dosis cardíaca promedio, la caracterización de dicho beneficio de dosis en el resultado aún no se ha cuantificado completamente. Como fortalezas, las asunciones minimizan el sesgo a favor de la PT.

V.2.3 Estudios en marcha

La búsqueda de estudios en marcha identificó 1.056 referencias. De estas, 4 eran estudios en fase activa que abordaban los elementos PICO de interés (Tabla 27). Los 4 estudios eran en pacientes adultos y tenían un diseño de tipo ECA con un análisis de CE o coste-beneficio. Dos estudios eran en carcinoma orofaríngeo de células escamosas, uno en gliomas difusos de grado 2-3 mutados por IDH, y uno en cáncer de mama en mujeres.

Tabla 27. Estudios en marcha relativos al coste-efectividad de la PT.

Autor, año y/o número de registro	Objetivo	Diseño del estudio	PICO	IP Localización	Estado y fecha prevista de finalizació
Frank S, 2024 NCT01893307	Estudiar los efectos secundarios y eficacia de la IMP en comparación con la IMRT en el tratamiento de pacientes con cáncer de orofaringe en estadio III-IVB.	ECA con análisis de coste-benefici como objetivo secundario	P: Pacientes adultos con carcinoma orofaríngeo de células escamosas estadio III-IVB AJCC v7. I: IMPT C: IMRT O: Análisis económico coste-benefici	Frank, S. EE. UU.	Activo, no reclutando. 31-08-2025

Tabla 27. Estudios en marcha relativos al coste-efectividad de la PT. (continuación)

Autor, año y/o número de registro	Objetivo	Diseño del estudio	PICO	IP Localización	Estado y fecha prevista de finalizació
Gardiner, D. 2023 ISRCTN16424014	Evaluar si la PT puede reducir los EA y mejorar la calidad de vida reportada por el paciente en comparación con la RT.	ECA con análisis de coste-efectividad	P: Pacientes con carcinoma escamoso orofaríngeo confirmado histológicamente, mayores de 18 años. I: IMPT C: IMRT basada en fotones O: CE analizado mediante el cuestionario de uso de recursos sanitarios desarrollado para el ensayo, el índice de evaluación de la productividad laboral (WPAL-SHP) y el cuestionario de cinco dimensiones EuroQol (EQ-5D-5L) al inicio y final del tratamiento, a las 6 semanas y a los 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses después del tratamiento.	Gardiner, D. Inglaterra, Reino Unido, Gales.	En fase de ejecución 01/09/2028
Hegebbo, LC. 2023 NCT05190172	El objetivo principal de PRO-GLIO es determinar si la PT no es inferior a la RT de fotones para la supervivencia libre de la primera intervención a los 2 años en pacientes con gliomas difusos de grado 2-3 mutados por IDH. Objetivos secundarios: evaluar y comparar el nivel de fatiga y la cognición 2 años después de la radiación para las dos modalidades de RT; evaluar variables de supervivencia, PROMs y medidas neuropsicológicas.	ECA con análisis de coste-utilidad	P: Pacientes con gliomas difusos de grado 2-3 mutados por IDH y de 18 a 65 años con una indicación para RT, basada en discusiones del comité de tumores. I: PT C: RT de fotones O: RCEI	Hegebbo, LC. Noruega y Suecia	En fase de reclutamiento 31/12/2025

Tabla 27. Estudios en marcha relativos al coste-efectividad de la PT. (continuación)

Autor, año y/o número de registro	Objetivo	Diseño del estudio	PICO	IP Localización	Estado y fecha prevista de finalizació
Vargas, C. NCT04443413	Determinar la tasa de complicaciones a 24 meses de la PT de 5 fracciones en comparación con la RT basada en fotones de 25 fracciones; evaluar la toxicidad aguda hasta 12 meses después de la radiación y la toxicidad tardía que aparece o persiste 12 meses después de la radiación; estimar el control locorregional a 5 años, la supervivencia libre de enfermedad invasiva, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia específica de la causa y la supervivencia general.	ECA con análisis de coste-efectividad	P: Mujeres > 18 años con cáncer de mama con confirmació histológica, enfermedad clínica o patológica T1-T4c, N0-3, M0. I: PT de 5 fracciones. C: RT de 25 fracciones. O: Costes y efectividad.	Vargas, C. Arizona, Florida, Minnesota, EE. UU.	En fase de reclutamiento 01/06/2024
CE: coste-efectividad; ECA: ensayo controlado aleatorizado; IDH: isocitrato deshidrogenasa; IMPT: PT de intensidad modulada; IMRT: RT basada en fotones de intensidad modulada; IP: investigador principal; PT: protonterapia; RCEI: ratio coste-utilidad incremental; RT: radioterapia					

VI. Discusión

VI.1 Cuestiones metodológicas

La principal y mayor fortaleza del presente informe sobre seguridad, eficacia/efectividad clínicas y eficiencia de la PT en comparación con la RT basada en fotones es el haber realizado una RS de estudios primarios de la literatura publicada, basada en una búsqueda sistemática en bases de datos y otras fuentes, un proceso por duplicado e independiente, y una síntesis acorde a las metodologías actuales de Cochrane y GRADE. Se han aplicado filtros en cuanto a fecha de publicación, incluyendo estudios publicados a partir del año 2012, para evitar incluir estudios que utilizaran técnicas más antiguas de RT o tratamientos concurrentes posiblemente distintos a los actuales. Como limitaciones, merece la pena mencionar el uso de filtros idiomáticos en la fase de cribado de estudios, lo que limita la evidencia incluida a aquella que ha sido publicada en inglés, castellano y catalán. Se espera que este hecho tenga un impacto limitado en la recuperación de estudios de interés, debido a la publicación en inglés de la mayoría de estudios científicos.

En cuanto a la aplicación de las metodologías Cochrane y GRADE, se han realizado ligeras variaciones para adaptarlas a las necesidades del presente informe (ver sección IV.2. de Metodología):

1. Se ha valorado el riesgo de sesgo de aquellos estudios que incluían desenlaces primarios, no de aquellos que solo incluían desenlaces secundarios; además, en los estudios que incluían desenlaces primarios, el riesgo de sesgo se ha valorado para un único desenlace de seguridad y uno de eficacia/efectividad clínicas, elegidos como representativos de los demás desenlaces, de acuerdo a un algoritmo de priorización establecido por el grupo elaborador, para facilitar la interpretación de los resultados.
2. Se han creado tablas resumen de los resultados de los desenlaces primarios basadas en las tablas de perfil de evidencia y tabla de resumen de hallazgos de GRADE; estas tablas incorporan la información relativa a la evaluación de la calidad de la evidencia propia de la tabla de perfil de evidencia y el mensaje clave propio de la tabla de resumen de hallazgos; de esta manera, se pudo aunar toda la información relevante en una única tabla.

3. Para la estimación de los efectos relativos, se han calculado RR y se ha utilizado el IC 95 % para establecer la significación estadística, en los casos en que el artículo no había estimado o reportado un p-valor para el efecto.
4. Para los efectos relativos de SG y SLP en un tiempo concreto, se decidió usar RR porque varios estudios no presentaban HR, y por tanto no se podían estimar sin tener que hacer suposiciones. La limitación de usar esta medida es que el RR es puntual, y no representa el riesgo durante todo el período de seguimiento, como lo hace el HR. Además, para obtener este cálculo, se aproximó el número de muertes o progresiones a partir de la tasa de supervivencia, lo que puede haber causado algún mínimo error de redondeo.
5. No se pudo estimar el efecto relativo para los desenlaces continuos, como las medianas de tiempo de supervivencia, ya que los estudios correspondientes no reportaron medidas de variabilidad, como puede ser la DE o el RIC.

VI.2 Discusión de los resultados de la RS de seguridad y eficacia/efectividad clínicas

Para poder recomendar o sugerir el uso de la PT frente a la RT con fotones, se debería poder asegurar que, como mínimo, la PT no disminuye la eficacia/efectividad clínica con respecto a SG y SLP, a la vez que mantiene o disminuye la aparición de toxicidad grave tanto aguda como crónica. Esto debería poder afirmarse, por lo menos, con un nivel de certeza baja (según el esquema GRADE que clasifica la certeza de la evidencia en muy baja, baja, moderada y alta). Este escenario no ocurre en ningún tipo de cáncer evaluado en el presente informe, como se verá a lo largo de esta sección.

Sí se identifica un escenario que se aproxima, aunque no cumple en su totalidad, la condición anterior. Se trata del escenario en que existen resultados de, como mínimo, un desenlace primario de seguridad y uno de eficacia/efectividad y donde los resultados apuntan hacia la posibilidad de utilizar la PT como estrategia equivalente o mejor que la RT de fotones, con certeza de la evidencia baja o superior en, como mínimo, un desenlace primario de seguridad y uno de eficacia/efectividad. Esto ocurre en 3 indicaciones:

1. Metástasis leptomeníngea cerebral en población adulta: existen iguales o mejores resultados de EA agudos graves, SG y SLP con PT que con RT de fotones con una certeza de la evidencia baja. Sin embargo, no se ha identificado evidencia publicada sobre EA crónicos graves.

2. Cáncer de pulmón en población adulta: existen iguales o mejores resultados de SG y de neumonitis por radiación G3 o superior (EA crónico grave) con PT que con RT de fotones, con una certeza de la evidencia moderada y baja, respectivamente. Sin embargo, la certeza de la evidencia sobre los EA agudos graves y la SLP es muy baja, y existe un estudio que señala una mayor frecuencia de dermatitis de radiación G3 (EA agudo) en PT (64).
3. Cáncer anal en población adulta: existen iguales o mejores resultados de EA agudos graves, EA crónicos graves y SLP con PT que con RT de fotones con una certeza de la evidencia baja. Sin embargo, no se ha identificado evidencia publicada sobre SG.

En otro escenario, existen resultados de, como mínimo, un desenlace primario de seguridad y uno de eficacia/efectividad, y los resultados también apuntan hacia la posibilidad de utilizar la PT como estrategia equivalente o mejor que la RT de fotones, pero la certeza de la evidencia alcanza a ser baja o superior únicamente en uno de los dominios (seguridad o eficacia/efectividad). Esto ocurre en 3 indicaciones:

1. Gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta: existen iguales o mejores resultados de SG y SLP con PT que con RT de fotones con una certeza de la evidencia baja. Además, existen iguales o mejores resultados con PT que con RT de fotones en cuanto a EA agudos y crónicos graves, pero la certeza de la evidencia es muy baja. Además, existe un estudio que señala una peor SG a 1 año en PT (55).
2. Cáncer esofágico en población adulta: existen iguales o mejores resultados de EA totales G3+ (relacionados con el tratamiento) con PT que con RT de fotones con una certeza de la evidencia baja. Sin embargo, la certeza de la evidencia sobre EA crónicos graves, SG y SLP es muy baja.
3. Cáncer de próstata en población adulta: existen iguales o mejores resultados de varios EA agudos graves y EA crónicos graves con PT que con RT de fotones, con una certeza de la evidencia moderada y baja, respectivamente. Sin embargo, la certeza de la evidencia para SG es muy baja y no se ha identificado evidencia publicada sobre SLP.

Además, existe un cuarto escenario en que también existen resultados de, como mínimo, un desenlace primario de seguridad y uno de eficacia/efectividad y donde los resultados apuntan hacia la posibilidad de utilizar la PT como estrategia equivalente o mejor que la RT de fotones, pero la certeza de dicha evidencia es muy baja en todos los desenlaces primarios

evaluados. Esta evidencia, por tanto, debe tomarse aún con más precaución, valorando en cada caso de dónde proviene y cuáles son las limitaciones de la misma. Este escenario ocurre en las 5 indicaciones siguientes:

1. Cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta
2. Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta
3. Cáncer pancreático en población adulta
4. Hepatocarcinoma en población adulta
5. Cáncer de mama en población adulta

Un último escenario, que aplica a las 5 indicaciones restantes evaluadas en el presente informe, ocurre cuando o bien no se identificaron desenlaces primarios (cáncer testicular en población adulta), o bien se disponía únicamente de desenlaces de seguridad (neuroma acústico o schwannoma vestibular y cáncer uterino en población adulta), o únicamente de eficacia/efectividad (cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica y meduloblastoma en población adulta), con lo que no es posible valorar el balance entre los beneficios y riesgos de la PT en comparación con la RT de fotones.

A nivel global, la gran mayor parte de la evidencia analizada es de certeza baja o muy baja. La principal limitación transversal en la mayoría de las indicaciones evaluadas en este informe es la falta de estudios con diseño aleatorizado y el alto riesgo de sesgo de los estudios evaluados, sobre todo en aquellos con diseño OC. Uno de los sesgos a destacar es el sesgo de confusión: fuera de lo que es un ECA, los pacientes que reciben tratamiento con PT suelen ser particulares en el sentido de que han sido elegidos para ser tratados con dicha terapia. Dicha elección se basa sobre todo en la decisión del clínico (sobre la base de las características de la enfermedad o disponibilidad de la tecnología) o en la decisión del mismo paciente; la decisión del paciente, a su vez, está ligada frecuentemente a aspectos de seguro y reembolso, sobre todo en contextos como el de EE. UU., en que solo determinados pacientes tienen acceso a una tecnología de alto coste como es la PT. Se han identificado diversos estudios OC que aplican estrategias para mitigar el riesgo de sesgo, principalmente el análisis ajustado por factores de confusión, así como el emparejamiento entre grupos con técnicas como el pareamiento por puntaje de propensión (propensity score matching). Sin embargo, puede no disponerse de todas las variables potencialmente confusoras a la hora de hacer el ajuste, así como puede no ser posible emparejar todos los pacientes de un grupo con los del otro grupo, por lo que estas técnicas difícilmente permiten igualar la certeza de la evidencia que aporta el estudio a la de un ECA. El riesgo de sesgo puede derivar en la sobreestimación de los beneficios y la infravaloración de

la toxicidad de la PT. Aunque en algunos tipos de cáncer existan múltiples estudios con tamaños muestrales grandes reforzando una misma conclusión, el hecho de que todos ellos presenten un mismo tipo de sesgo conlleva que los resultados puedan estar reflejando una misma limitación metodológica que sobreestime los beneficios de la intervención.

En cualquier caso, la decisión de recomendar o sugerir el uso de PT o RT basada en fotones no dependerá únicamente de la evidencia analizada. El proceso de la evidencia a la decisión involucra tanto el balance riesgo/beneficio, valores y preferencias del paciente, coste y coste-efectividad, factibilidad de implementación y otras consideraciones.

A continuación, se sintetiza y discute la evidencia sobre los resultados de los desenlaces primarios (clave para la toma de decisiones) para cada una de las indicaciones evaluadas en el presente informe, así como las lagunas de conocimiento. Posteriormente, se presentan las recomendaciones de investigación futura.

VI.2.1 Síntesis de la evidencia según indicación

Cáncer de cavidad oral y faríngeo – Población pediátrica

En cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica, el estudio identificado no reportó resultados sobre EA agudos o crónicos graves.

En cuanto a efectividad, durante todo el seguimiento del estudio no hubo ninguna muerte en ninguno de los grupos de PT y RT de fotones. El estudio no reportó resultados de SLP.

La certeza de la evidencia fue muy baja.

Tabla 28. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=0 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=1 estudio)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
A favor de la PT				
En contra de la PT				
Sin o con pocas diferencias entre PT y RT de fotones				
Otras situaciones			Mortalidad (no hubo eventos, 1 estudio OC)	
No se ha identificado evidencia publicada	X	X		X

Tabla 28. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica (continuación).

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=0 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=1 estudio)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer de cavidad oral y faríngeo – Población adulta

En cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta, la mayoría de estudios identificados hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones con respecto a EA agudos graves. Un estudio OC ha encontrado evidencia a favor de la PT para un EA agudo grave en particular. No se ha identificado evidencia en contra de la PT. En cuanto a EA crónicos graves, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones.

En cuanto a efectividad, los estudios evaluados hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones.

La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces, tanto de seguridad como de efectividad.

Tabla 29. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ^{3,4}	
	EA agudos graves (n=4 estudios)	EA agudos graves (n=3 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=5 estudios)	Progresión: SLP (n=3 estudios)
A favor de la PT	Mucositis G3 o superior (1 estudio OC)			
En contra de la PT				

Tabla 29. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ^{3,4}	
	EA agudos graves (n=4 estudios)	EA agudos graves (n=3 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=5 estudios)	Progresión: SLP (n=3 estudios)
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	EA G3 o más (1 estudio OC) Mucositis G3 o superior (2 estudios OC) Pérdida de peso G3 o superior (2 estudios OC) Dermatitis G3 (1 estudio OC)	EA de G3 o más (1 estudio OC) Disfagia G3 o superior (1 estudio OC) Osteoradionecrosis G3-G4 (1 estudio OC)	SG 1 año (2 estudios OC), 2 años (1 estudio OC) y 3 años (2 estudios OC) Mortalidad durante el total del seguimiento (1 estudio OC)	SLP a tiempo indeterminado (1 estudio OC), 1 año (1 estudio OC) y 2 años (1 estudio OC)
Otras situaciones				
No se ha identificado evidencia publicada				
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; VPH: virus del papiloma humano. 1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad 2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación. 3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad. 4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida. 5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales – Población adulta

En cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta, se halló evidencia que indica que existen pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones en cuanto a EA agudos graves, pero también evidencia a favor y evidencia en contra de la PT para distintos EA concretos. En cuanto a EA crónicos graves, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones, o ausencia de eventos en ambos grupos.

En cuanto a efectividad, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones, ausencia de eventos, o evidencia a favor de la PT en la mortalidad o SG, y se hallaron pocas o ninguna diferencia entre grupos en la SLP. No se ha identificado evidencia en contra de la PT.

La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces, tanto de seguridad como de efectividad.

Tabla 30. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=2 estudios)	EA agudos graves (n=2 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=2 estudios)	Progresión: SLP (n=3 estudios)
A favor de la PT	Mucositis G3 (1 estudio OC)		SG 2 años (1 estudio OC) Mortalidad (1 estudio OC)	
En contra de la PT	Dermatitis G3 que requieran cura de heridas (1 estudio OC)			
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	EA G3 o superiores (1 estudio OC) Mucositis G3 (1 estudio OC)	EA G3 (1 estudio OC)	SG 3 años (1 estudio OC)	SLP 2 años (3 estudios, OC)
Otras situaciones	Sin EA G4-G5 (1 estudio OC) en ninguno de los 2 grupos	Sin EA G4-G5 (1 estudio OC) en ninguno de los 2 grupos Sin toxicidades G3 (1 estudio OC) en ninguno de los 2 grupos	Sin muertes hasta 2 años (1 estudio OC)	
No se ha identificado evidencia publicada				
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Gliomas, glioblastomas y gliosarcomas – Población adulta

En gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta, la mayoría de estudios identificados, tanto el ECA como los OC, hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones con respecto a EA agudos graves. También se halló un estudio OC donde no hubo eventos para ninguno de los grupos. Con respecto a EA crónicos graves, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones. No se ha identificado evidencia sobre desenlaces de seguridad primarios ni a favor ni en contra de la PT.

En cuanto a eficacia/efectividad, la mayoría de estudios identificados hallaron resultados a favor de la PT en la SG, aunque todos fueron de diseño OC. Otros estudios, incluido el ECA, encontraron pocas o ninguna diferencia

entre PT y RT de fotones. Un estudio OC halló resultados en contra de la PT con respecto a SG. En cuanto a la SLP, la mayoría de estudios identificados, tanto los OC como el ECA, hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones, aunque también hubo evidencia a favor de la PT en diseños OC.

La certeza de la evidencia proveniente del ECA fue baja para la eficacia y muy baja para seguridad (EA agudos graves), y la evidencia proveniente de los estudios OC fue muy baja.

Tabla 31. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ^{3,4}	
	EA agudos graves (n=3 estudios)	EA agudos graves (n=1 estudio)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=5 estudios)	Progresión: SLP (n=3 estudios)
A favor de la PT			Mediana del tiempo de SG (2 estudios OC). SG 1, 2 y 5 años (2 estudios OC).	Mediana del tiempo SLP (un estudio OC)
En contra de la PT			SG 1 año (1 estudio OC)	
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	EA G3-G4 y G3 (1 ECA y 1 estudio OC)	EA G3 (1 estudio OC)	Mediana del tiempo de SG (1 ECA y 1 estudio OC). SG hasta los 57 meses (1 estudio OC).	Mediana del tiempo de SLP (1 ECA y 1 estudio OC)
Otras situaciones	Sin EA G3 en ninguno de los grupos (1 estudio OC).			
No se ha identificado evidencia publicada				
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Meduloblastoma – Población adulta

En meduloblastoma en población adulta, no se halló evidencia sobre EA agudos o crónicos graves.

En cuanto a efectividad, un estudio OC halló pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones.

La certeza de la evidencia fue muy baja.

Tabla 32. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=0 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=1 estudio)	Progresión: SLP (n=1 estudio)
A favor de la PT				
En contra de la PT				
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones			SG 2 años (1 estudio OC)	SLP 2 años (1 estudio OC)
Otras situaciones				
No se ha identificado evidencia publicada	X	X		
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Neuroma acústico o schwannoma vestibular – Población adulta

En neuroma acústico o schwannoma vestibular en población adulta, no se halló evidencia sobre EA agudos graves, y 1 estudio OC halló pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en los EA crónicos graves.

No se identificó evidencia sobre los desenlaces primarios de eficacia/efectividad.

La certeza de la evidencia fue muy baja.

Tabla 33. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=0 estudios)	EA agudos graves (n=1 estudio)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=0 estudio)	Progresión: SLP (n=0 estudio)
A favor de la PT				

Tabla 33. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=0 estudios)	EA agudos graves (n=1 estudio)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=0 estudio)	Progresión: SLP (n=0 estudio)
En contra de la PT				
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones		Deterioro auditivo clases III-.IV (1 estudio OC)		
Otras situaciones				
No se ha identificado evidencia publicada	X		X	X
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Metástasis leptomeníngea cerebral – Población adulta

En metástasis leptomeníngea en población adulta, 1 ECA halló pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en los EA agudos graves, mientras que no se halló evidencia sobre los EA crónicos graves.

En cuanto a eficacia, el estudio ECA halló resultados a favor de la PT tanto en la SG como en la SLP.

La certeza de la evidencia fue baja para 3 de los desenlaces estudiados, y muy baja para el cuarto (linfopenia G3 y G4).

Tabla 34. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=1 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=1 estudio)	Progresión: SLP (n=1 estudio)
A favor de la PT			Mediana del tiempo de SG (1 ECA)	Mediana del tiempo de SLP del SNC (1 ECA)
En contra de la PT				

Tabla 34. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=1 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=1 estudio)	Progresión: SLP (n=1 estudio)
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	EA G3 y G4 (1 ECA) Linfocitopenia G3 y G4 (1 ECA)			
Otras situaciones				
No se ha identificad evidencia publicada		X		
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión 1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad 2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación. 3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad. 4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida. 5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer de pulmón – Población adulta

En cáncer de pulmón, la mayoría de estudios hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en los EA agudos graves, aunque también se halló evidencia a favor y evidencia en contra de la PT. La mayoría de estudios, incluido 1 ECA, hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en los EA crónicos graves, aunque 1 estudio halló evidencia a favor de la PT.

En cuanto a eficacia/efectividad, la mayoría de estudios, incluido el ECA, hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la supervivencia y SLP, aunque también se identificó evidencia a favor de la PT en relación con la supervivencia.

La certeza de la evidencia fue moderada para la mediana del tiempo de SG, baja para la neumonitis por radiación G3 o superior y muy baja para el resto de desenlaces estudiados.

Tabla 35. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de pulmón en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ^{3,4}	
	EA agudos graves (n=8 estudios)	EA agudos graves (n=4 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=12 estudios)	Progresión: SLP (n=5 estudios)
A favor de la PT	Linfocitopenia G3+ (1 estudio OC) Anemia G3+ (1 estudio OC)	Neumonitis por radiación G3+ (1 estudio OC)	Tiempo de supervivencia (1 estudio OC) SG 5 años (1 estudio) Mortalidad (1 estudio OC)	
En contra de la PT	Dermatitis de radiación G3 (1 estudio OC)			
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	Toxicidad pulmonar G3-G5 (1 estudio OC), neumonitis G3-G4 (1 estudio OC), neumonitis G3 (1 estudio OC) Esofagitis G3/G4 (2 estudios OC) y esofagitis G3 (2 estudios OC) Dermatitis de radiación G3 (1 estudio OC)	Neumonitis por radiación G3 o superior (1 ECA) y neumonitis por radiación G3+ (1 OC) Eventos cardíacos totales G3 y G4 (1 estudio OC)	Mediana del tiempo de SG (1 ECA y 1 estudio OC) SG 6 meses (1 estudio OC), 1 año (5 estudios OC), 2 años (5 estudios OC), hasta un seguimiento de 27 meses (1 estudio OC) y a 5 años (1 estudio). Mortalidad (1 estudio OC)	Mediana de SLP (1 estudio OC) SLP a 1 (2 estudios OC), 2 (3 estudios OC), tras 27 meses (1 estudio OC) y 5 años (1 estudio OC)
Otras situaciones	Sin EA totales G4 en ninguno de los grupos (1 estudio OC)			Mediana de SLP: significació estadística desconocida (1 estudio OC)
No se ha identificado evidencia publicada				
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer esofágico – Población adulta

En cáncer esofágico en población adulta, la mayoría de estudios identificados, tanto los OC como el ECA, hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones con respecto a EA agudos graves. También se encontró evidencia en estudios OC a favor de la PT o estudios OC donde no hubo eventos. No se ha identificado evidencia en contra de la PT. Con respecto a

EA crónicos graves, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones o no se hallaron eventos en ninguno de los grupos.

En cuanto a eficacia/efectividad, la mayoría de estudios, tanto los OC como el ECA, hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones con respecto a SG y SLP. También se ha encontrado evidencia en estudios OC a favor de la PT para los dos tipos de desenlaces. No se ha identificado evidencia en contra de la PT en SG ni SLP.

La certeza de la evidencia fue baja para el desenlace de EA G3+ agudos (relacionados y no relacionados con el tratamiento) y muy baja para el resto de desenlaces.

Tabla 36. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer esofágico en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ^{3,4}	
	EA agudos graves (n=7 estudios)	EA agudos graves (n=1 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=7 estudios)	Progresión: SLP (n=4 estudios)
A favor de la PT	Linfocitopenias (1 estudio OC)		SG 5 años (1 estudio OC)	SLP 5 años (1 estudio OC)
En contra de la PT				
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	EA totales (1 ECA y 1 estudio OC) Linfocitopenias (3 estudios OC) Neumonitis (1 estudio OC) Esofagitis (1 estudio OC)	Neumonitis (1 estudio OC) Efusión pulmonar G3 (1 estudio OC)	SG 1, 2, 5, 8 años y 18 meses (5 estudios OC). SG 3 años (1 ECA)	SLP 1 y 5 años (2 estudios OC) SLP 3 años (1 ECA)
Otras situaciones	EA totales (1 estudio OC no halló eventos)	EA totales (1 estudio OC no halló eventos)		
No se ha identificado evidencia publicada				
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer pancreático – Población adulta

En cáncer pancreático en población adulta, el estudio identificado, de diseño OC, halló pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones o no halló eventos en cuanto a EA agudos graves. El estudio no reportó resultados sobre EA crónicos graves.

En cuanto a efectividad, el estudio halló pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones con respecto a SG a 1, 2 y 3 años. El estudio no reportó resultados sobre SLP.

La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces, tanto de seguridad como de efectividad.

Tabla 37. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer pancreático en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=1 estudio)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=1 estudio)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
A favor de la PT				
En contra de la PT				
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	Leucopenia G3 (1 estudio OC)		SG a 1, 2 y 3 años	
Otras situaciones	EA totales G4 (no hubo eventos en 1 estudio OC)			
No se ha identificado evidencia publicada		X		X
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión 1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad 2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación. 3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad. 4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida. 5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Hepatocarcinoma – Población adulta

En hepatocarcinoma en población adulta, la mayoría de los estudios identificados, que son de diseño OC, reportaron resultados a favor de la PT con respecto a EA agudos graves. Ningún estudio reportó resultados sobre EA crónicos graves.

En cuanto a efectividad, todos los estudios identificados reportaron resultados a favor de la PT tanto en la mediana del tiempo de SG, como en SG al año, a los 2 años y a los 3 años. También únicamente se identificó evidencia a favor de la mediana del tiempo SLP y de la SLP hasta los 3 años.

La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces, tanto de seguridad como de efectividad.

Tabla 38. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para hepatocarcinoma en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=2 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=5 estudios)	Progresión: SLP (n=1 estudio)
A favor de la PT	Linfocitopenia G3+, G3/G4 y G4 (2 estudios OC) Sangrado de tracto genitourinario G3/ G4 (1 estudio OC)		Mediana del tiempo de SG (2 estudios OC) SG 1, 2 y 3 años (4 estudios OC)	Mediana del tiempo de SLP (1 estudio OC) SLP hasta los 3 años (1 estudio OC)
En contra de la PT				
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones				
Otras situaciones			Mediana del tiempo de SG (no se conoce la significació estadística de 1 estudio OC)	
No se ha identificad evidencia publicada		X		
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión 1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad 2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación. 3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad. 4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida. 5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer anal – Población adulta

Un estudio OC halló pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en los EA agudos y crónicos graves.

En cuanto a efectividad, no se identificó evidencia sobre la supervivencia, mientras que se hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones en la SLP.

La certeza de la evidencia fue baja.

Tabla 39. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer anal en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=1 estudio)	EA agudos graves (n=1 estudio)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=0 estudios)	Progresión: SLP (n=1 estudio)
A favor de la PT				
En contra de la PT				
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	EA totales G3+ (1 estudio OC)	EA totales G3+ (1 estudio OC)		SLP (1 estudio OC)
Otras situaciones				
No se ha identificado evidencia publicada			X	
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer de próstata – Población adulta

En cáncer de próstata en población adulta, la mayoría de estudios identificados,tanto los OC como el ECA,hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones con respecto a EA agudos graves.También se ha encontrado evidencia en estudios OC a favor de la PT o estudios OC y 1 ECA donde no hubo eventos.No se ha identificado evidencia en contra de la PT.En cuanto a EA crónicos graves, se hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones.

En cuanto a eficacia/efectividad, la mayoría de estudios identificados, tanto los OC como el ECA, hallaron pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones con respecto a SG y mortalidad. También se ha encontrado evidencia en estudios OC a favor de la PT.No se ha identificado evidencia en contra de la PT.No se identificó evidencia sobre la SLP.

La certeza de la evidencia fue moderada para los EA genitourinarios y gastrointestinales G3/G4 agudos,baja para los EA gastrointestinales G3/G4 crónicos o tardíos y muy baja para el resto de desenlaces estudiados.

Tabla 40. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de próstata en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ^{3,4}	
	EA agudos graves (n=4 estudios)	EA agudos graves (n=4 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=3 estudios)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
A favor de la PT	EA genitourinarios G3+ (1 OC)		SG 10 años (1 OC)	
En contra de la PT				
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	EA genitourinarios G3/G4 o G3 (1 ECA y 1 OC). EA gastrointestinales G3 (1 OC).	EA genitourinarios G3/G4, G3+, G3 (1 ECA, 3 OC) EA gastrointestinales G3/G4, G3+, G3 (1 ECA, 2 OC)	SG 5 y 10 años (1 ECA) Mortalidad específica por cáncer de próstata y por todas las causas (1 OC)	
Otras situaciones	EA gastrointestinales G3+ o G3/G4 (no hubo eventos en 1 ECA y 1 OC)			
No se ha identificado evidencia publicada				X

EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión

1 Además, se identificó evidencia sobre EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad

2 Además, se identificó evidencia sobre neoplasias secundarias a irradiación.

3 Además, se identificó evidencia sobre otras medidas de progresión de la enfermedad.

4 Además, se identificó evidencia sobre calidad de vida.

5 Además, se identificó evidencia sobre satisfacción o aceptabilidad.

Cáncer testicular – Población adulta

En cáncer testicular en población adulta, el estudio OC identificado no reportó desenlaces primarios de seguridad ni efectividad.

Tabla 41. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer testicular en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=0 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=0 estudios)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
A favor de la PT				
En contra de la PT				
Sin o con pocas diferencias entre PT y RT de fotones				
Otras situaciones				

Tabla 41. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer testicular en población adulta (continuación).

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ³	
	EA agudos graves (n=0 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=0 estudios)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
No se ha identificado evidencia publicada	X	X	X	X
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión 1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad 2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación. 3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad. 4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida. 5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer de mama – Población adulta

En cáncer de mama en población adulta, la mayoría de estudios identificados, con diseño OC, hallaron pocas o ninguna diferencia entre la PT y la RT de fotones con respecto a EA agudos graves. También se identificaron estudios donde no hubo eventos. No se detectó evidencia a favor ni en contra de la PT. Ningún estudio identificado presentó resultados sobre EA crónicos graves.

En cuanto a efectividad, se halló evidencia a favor de la PT en la SG a 5 años en 1 estudio OC. Ningún estudio reportó resultados sobre SLP.

La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces, tanto de seguridad como de efectividad.

Tabla 42. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de mama en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ^{3,4}	
	EA agudos graves (n=2 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=1 estudio)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
A favor de la PT			SG 5 años (1 estudio OC)	
En contra de la PT				
Sin o con pocas diferencias entre PT y RT de fotones	Dermatitis G3 (2 estudios OC)			

Tabla 42. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer de mama en población adulta (continuación).

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ^{3,4}	
	EA agudos graves (n=2 estudios)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=1 estudio)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
Otras situaciones	EA totales G4+ (no hubo eventos en 1 estudio OC) EA cutáneos totales G4+ (no hubo eventos en 1 estudio OC)			
No se ha identificado evidencia publicada		X		X
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión				
1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad				
2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación.				
3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad.				
4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida.				
5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

Cáncer uterino – Población adulta

En cáncer uterino en población adulta, el estudio OC identificado halló pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones con respecto a EA agudos graves. No se ha identificado evidencia a favor o en contra de la PT. El estudio no reportó EA crónicos graves.

No se encontró evidencia sobre desenlaces primarios de efectividad.
La certeza de la evidencia fue muy baja.

Tabla 43. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer uterino en población adulta.

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ⁴	
	EA agudos graves (n=1 estudio)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=0 estudios)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
A favor de la PT				
En contra de la PT				
Pocas o ninguna diferencia entre PT y RT de fotones	EA totales G3/G4 (1 OC)			
Otras situaciones				

Tabla 43. Síntesis de la evidencia de seguridad y eficacia/efectividad de la PT e comparación con la RT basada en fotones para cáncer uterino en población adulta (continuación).

Resumen de los resultados	Seguridad ¹		Eficacia o efectividad clínicas ⁴	
	EA agudos graves (n=1 estudio)	EA agudos graves (n=0 estudios)	Supervivencia: mediana de tiempo de SG; SG; mortalidad (n=0 estudios)	Progresión: SLP (n=0 estudios)
No se ha identificado evidencia publicada		X	X	X
EA: efectos adversos; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión 1 Además, se identificó evidencia sob e EA agudos y/o crónicos no graves o sin especificar gravedad 2 Además, se identificó evidencia sob e neoplasias secundarias a irradiación. 3 Además, se identificó evidencia sob e otras medidas de progresión de la enfermedad. 4 Además, se identificó evidencia sob e calidad de vida. 5 Además, se identificó evidencia sob e satisfacción o aceptabilidad.				

VI.2.2 Recomendaciones de investigación futura

En población pediátrica

La revisión de los estudios en marcha llevada a cabo para el presente informe pone de manifiesto que en estos momentos no existen estudios con diseño ECA u OC en marcha en población pediátrica en indicaciones aún no aprobadas para PT. Por tanto, no es previsible que se vaya a generar más evidencia de este tipo a corto plazo en esta población.

Para poder generar evidencia de mayor calidad en niños, se recomienda en la medida de lo posible la realización de ECA. En el caso en que esto no sea posible, se recomienda realizar estudios OC de no inferioridad y de calidad alta. Para ganar en calidad, se deberían utilizar tamaños de muestra adecuados que permitan detectar los efectos estudiados, así como minimizar los sesgos. Dos de los sesgos que más frecuentemente aparecen en los estudios es el sesgo por falta de cegamiento y el sesgo por factores de confusión. El cegamiento es muy difícil de conseguir debido a la propia naturaleza de la intervención; en cualquier caso, se debería garantizar en la medida de lo posible el cegamiento de los profesionales que miden los desenlaces, aspecto que no se reportaba y, por tanto, no se podía valorar apropiadamente en la mayoría de estudios evaluados en el presente informe. Por otro lado, el sesgo de confusión aparece cuando la asignación a cada grupo se produce a elección, sin un criterio objetivo y transparente, normalmente por criterio clínico (p. ej. asignar PT a pacientes con menor gravedad o mejor pronóstico) o por preferencias del paciente. Este tipo de sesgo es muy difícil de eliminar en estudios observacionales, pero se puede minimizar recogiendo datos de todos aquellos parámetros que puedan diferir entre los grupos e impactar los resultados (estadio del cáncer, comorbilidades, cointervenciones

realizadas en los pacientes de cada grupo, etc.), para después realizar un ajuste por factores de confusión o realizar un emparejamiento entre grupos, asegurando que el grupo intervención y control difieren lo menos posible. Un ejemplo de asignación con menor riesgo de sesgo sería mediante una asignación por orden de llegada, fecha de nacimiento u otro método no aleatorio. En relación con los desenlaces, el estudio evaluado en cáncer oral y faríngeo en población pediátrica reportaba únicamente mortalidad (38). El equipo evaluador destaca, de cara a futuros estudios en población pediátrica, la importancia de medir también desenlaces de seguridad, incluidas las neoplasias secundarias a irradiación. Mientras que esto puede ser difícil en un estudio clínico debido al largo seguimiento que requiere, sí se considera necesario hacer un seguimiento a largo plazo a través de otros medios, como estudios observacionales o registros de cáncer.

Precisamente, con respecto a registros, el equipo clínico asesor destaca que muchas familias de pacientes pediátricos actualmente solicitan un tratamiento que presente menos efectos adversos agudos, crónicos y neoplasias secundarias a irradiación, como potencialmente podría ser la PT. La aceptación de la PT por parte de las familias permite precisamente ir obteniendo nueva evidencia para tomar decisiones informadas por resultados clínicos. Una acción relevante sería formalizar la obtención de esta nueva evidencia a partir de registros existentes en España, como el Registro de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) (147). El equipo clínico asesor destaca, para hacer factible el registro, la necesidad de una mayor comunicación entre el centro de PT y el hospital de referencia de cada paciente, para así facilitar la integración del tratamiento realizado con el seguimiento posterior del paciente. Una limitación a destacar es que algunos tumores se irradian actualmente directamente con protones (p. ej. cordomas y condrosarcomas, meningiomas y algunos linfomas de Hodgkin), a petición de las familias, lo que imposibilita la obtención de más evidencia comparada con la RT basada en fotones. Ante la imposibilidad de obtener datos comparativos sólidos deberán tenerse en cuenta también las recomendaciones de expertos de sociedades médicas internacionales (ASTRO, ESTRO, PROS, SIOP).

En población adulta

La revisión de los estudios en marcha llevada a cabo en el presente informe muestra que en estos momentos hay 27 ECA y 11 estudios OC en marcha en población adulta en indicaciones evaluadas en este informe, además de 3 ECA y 1 estudio OC en otras 3 indicaciones (metástasis ósea, meningioma y cáncer rectal) aún no aprobadas en la Resolución de 30 de noviembre de 2020 de la Dirección General de Cartera común de Servicios del SNS y Farmacia (4) pero no evaluadas en este informe, por no haberse identificado estudios comparativos entre PT y RT de fotones en cuanto a seguridad y/o eficacia/efectividad. La fecha de finalización prevista de los estudios en

marcha identificados oscila entre el año 2021 (deberían haber finalizado) y el 2041. Por tanto, es previsible que se vaya generando evidencia de seguridad y eficacia/efectividad comparada a corto y medio plazo en estas poblaciones.

Sería interesante realizar estudios que permitan cubrir las lagunas de evidencia identificadas tanto en términos de indicaciones como de desenlaces. Al igual que se ha discutido en el caso de la población pediátrica, también en el caso de la población adulta se recomienda priorizar la generación de evidencia a partir de ECA. En el caso en que esto no sea posible, se recomienda realizar estudios OC de no inferioridad y de calidad alta, con suficiente tamaño de muestra y mínimos sesgos en relación con la selección de los participantes, clasificación de la intervención y cegamiento. En relación con los desenlaces, se recomienda medir en todos los casos la mortalidad, ya que algunos estudios no reportaron este desenlace clave. Merece destacar, como aspecto positivo, 8 indicaciones en adultos en las que se midió la calidad de vida: cáncer de cavidad oral y faríngeo; gliomas, glioblastomas y gliosarcomas; neuroma acústico o schwannoma vestibular; pulmón; esofágico; próstata; mama y uterino; el equipo autor recomienda medir este desenlace siempre que sea posible. También destaca el cáncer de mama como único caso en que se midió la satisfacción o aceptabilidad del paciente. Aun tratándose de un desenlace que en primera instancia no se consideró clave por parte del equipo clínico asesor, en comparación con la relevancia de los demás desenlaces clínicos, lo cierto es que la satisfacción y aceptabilidad del paciente está cobrando un peso cada vez mayor, incluso en enfermedades graves como el cáncer, en las que el objetivo primordial es garantizar la supervivencia. Así lo demuestra el creciente interés e investigación en la medición de PREMs y PROMs en oncología (147, 148).

También en población adulta, enfatizamos la necesidad de hacer un seguimiento a largo plazo de los resultados de la PT a través de otros medios como podrían ser los registros nacionales de cáncer.

VI.3 Discusión de los resultados de la RS de la eficiencia

Se evaluaron 16 estudios de CE sobre la PT en comparación con la RT con fotones en 7 grupos diferentes de cánceres (cavidad oral y faríngeo, cavidad nasal y senos paranasales, pulmón, cáncer pancreático, hepatocarcinoma, próstata y mama). Todos los estudios eran en población adulta.

La RS de los estudios de CE llevada a cabo en el presente informe muestra que el CE varió según el tipo de cáncer y en algunos casos también según las características de los pacientes dentro de un mismo tipo de cáncer. Por lo tanto, una estrategia orientada a seleccionar a los pacientes susceptibles de beneficiarse de la PT sería deseable. A nivel metodológico, varios de

los estudios de CE analizados convirtieron los beneficios dosimétricos en AVAC, lo que proporciona una medida entendible y comparable que sirve de aproximación a la eficacia relativa y el CE de la PT. Sin embargo, la validez de esta estrategia depende directamente de la exactitud de estos modelos.

Cáncer de cavidad oral y faríngeo – Población adulta

Los resultados de los 4 estudios evaluados en cáncer de cavidad oral y faríngeo sugieren que la PT no es CE para todos los pacientes pero que puede ser CE para algunos, como aquellos VPH-positivos y más jóvenes. Para este grupo de cánceres, la toma de decisiones individualizada parece ser clave a la hora de decidir si utilizar o no PT. A continuación se aporta una discusión más detallada de cada uno de los estudios:

El estudio de Brodin et al. 2021 (133), de calidad media, se centró en el uso de la PT en relación con la IMRT basada en fotones para el tratamiento del cáncer de orofaringe estadio II, III y IVa. El estudio utilizó un análisis probabilístico con parámetros basados en modelos radiobiológicos de 33 pacientes individuales. Los resultados mostraron que el CE de la PT variaba considerablemente entre pacientes, siendo más CE en pacientes con tumores p16 positivos y aquellos tratados con irradiación ganglionar integral. También hallaron que el principal factor que impulsaba el CE de la PT era el coste inicial de la misma. El objetivo de este estudio no fue determinar si la PT era CE en general, sino resaltar la variabilidad en el beneficio estimado y en el CE entre pacientes individuales, lo que justifica evaluaciones individualizadas al decidir si ofrecer o no PT a cada paciente. Este tipo de enfoque basado en modelos proporciona una vía para la selección de pacientes basada en el beneficio clínico estimado, que puede ponderarse frente al mayor coste del tratamiento.

El estudio de Li et al. 2021 (138), de calidad alta, se centró en el uso de la IMPT en relación con la IMRT basada en fotones para pacientes con cáncer orofaríngeo no metastásico en estadio IVa. La PT no fue CE con los parámetros del caso base, pero sí lo fue en pacientes más jóvenes que pudieran obtener una mayor reducción de las PCTN. También existirían escenarios CE si la DAP aumentara o el coste de la PT disminuyera.

El estudio de Sher et al. 2018 (145), de calidad alta, se centró en el uso de la PT en relación con la IMRT basada en fotones para el carcinoma de orofaringe localmente avanzado (estadio IVa). El estudio concluyó que, sobre la base de los datos publicados y supuestos que favorecen la PT, esta no fue CE desde la perspectiva del pagador o de la sociedad. Sin embargo, en los extremos de superioridad de la PT, esta resultó CE para pacientes más jóvenes VPH-positivos, los cuales podrían beneficiarse de reducciones profundas de morbilidad a largo plazo. Es relevante observar que, incluso con una instalación de PT relativamente barata (25 millones de \$ por gantry), la probabilidad de que la PT fuera CE desde una perspectiva social

era cero, utilizando suposiciones favorables. Sin embargo, los autores del estudio argumentan que ya existen muchas instalaciones de protones en todo el mundo y los pagadores posiblemente no van a verse afectados por los costes iniciales gastados en construirlas. En este caso, la perspectiva del pagador es más significativa.

El estudio de Ramaekers et al. 2013 (144), de calidad alta, se centró en el uso de la IMPT que preserva la deglución en relación con la IMRT basada en fotones, para tumores de cabeza y cuello localmente avanzados (cáncer de cavidad oral, laringe y faringe en estadios III y IV) en pacientes con una edad promedio de 61 años al inicio de la RT. El estudio demostró que el uso de modelos de PCTN combinados con estudios de planificación comparativa para estimar el beneficio esperado en evaluaciones económicas basadas en modelos es factible e informativo. Concretamente, la utilización de estudios de planificación comparativos permitió identificar pacientes para los cuales la PT podía ser CE, y el análisis de CE confirmó que aplicar PT a este grupo seleccionado de pacientes es la estrategia más CE.

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales – población adulta

Los resultados de los 2 estudios evaluados en cáncer nasofaríngeo y de senos paranasales y cavidad nasal sugieren que la PT puede ser CE teniendo en cuenta las asunciones realizadas. A continuación, se aporta una discusión más detallada de cada uno de los estudios:

El estudio de Li et al. 2022 (139), de calidad alta, se centró en el uso de la IMPT en comparación con la IMRT basada en fotones para carcinoma nasofaríngeo. La IMPT demostró ser CE para el caso base, asumiendo una reducción de toxicidad tardía del 30 % y considerando la DAP de China de 33.558 \$/AVAC.

El estudio de Li et al. 2020 (137), de calidad alta, evaluó el CE de la IMPT frente a la IMRT basada en fotones para cánceres de senos paranasales y cavidad nasal en estadio III del tumor. Para el caso base, la IMPT fue CE, con un RCEI de 23.611,2 \$/AVAC, inferior a la DAP actual de China. En el análisis estratificado por edades se observó que para dicha DAP, la IMPT solo fue CE en pacientes más jóvenes de 56 años.

Cáncer de pulmón – población adulta

Se evaluó un único estudio de CE en cáncer de pulmón. El estudio de Aldenhoven et al. 2023 (131), de calidad alta, realizó un análisis de CE de tres posibles estrategias de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en estadio III: aplicar RT basada en fotones a todos los pacientes, aplicar PT a todos los pacientes, y aplicar PT solo a

aquellos pacientes en que los modelos radiobiológicos estiman ocurrencia de toxicidad con RT basada en fotones. En el análisis del caso base, la PT aplicada a todos los pacientes no era CE ni desde una perspectiva social ni desde una perspectiva sanitaria, al asumir un valor umbral de DAP de 80.000 €/AVAC, pues produjo la mayor cantidad de AVAC, pero también fue la estrategia más cara; la RT con fotones aplicada a todos los pacientes fue la estrategia menos efectiva pero también menos costosa, y la estrategia con mayor CE. La PT individualizada podría ser CE si se reduce la duración o el número de fracciones de PT, o si se optimiza la selección de pacientes.

Cáncer pancreático – población adulta

Se evaluó un único estudio de CE en cáncer pancreático. El estudio de Hiroshima et al. 2023 (135), de calidad alta, se centró en el CE de la PT frente a la RT basada en fotones (3D-CRT) para pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado. Los resultados muestran que la PT fue CE, considerando la DAP establecida. En línea con otros estudios, el coste de la PT, fue el parámetro que más influencia tuvo sobre la RCEI, pero incluso asumiendo un coste de la PT superior, la RCEI se mantuvo bajo el umbral de CE. Cabe destacar que no se describieron las características de la población o caso base y no se reportaron las fuentes de financiación. Estos dos aspectos no conllevan una disminución de la calidad de acuerdo con la herramienta empleada en el presente informe (FLC, ver sección 4.3.5 de metodología). Sin embargo, el equipo evaluador considera que estas dos carencias generan ciertas dudas con respecto a la calidad del estudio.

Hepatocarcinoma – población adulta

Se evaluó un único estudio de CE en hepatocarcinoma. El estudio de Leung et al. 2017 (136), de calidad alta, evaluó el CE de la PT frente a la SBRT basada en fotones para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado inoperable. Los resultados demostraron que la PT es CE para este tipo de pacientes, con el umbral de DAP de Taiwán. Esto fue debido sobre todo al alto valor de utilidad asumido para pacientes tratados con PT. Cabe mencionar que las características clínicas de los pacientes que recibieron cada tipo de radiación diferían en términos de la clase Child-Pugh y afectación por hepatitis C; se desconoce hasta qué punto estas diferencias pueden haber afectado a los resultados. Este hecho, además de no haber reportado las fuentes de financiación, generan ciertas dudas acerca de la calidad del estudio.

Cáncer de próstata – población adulta

Se evaluaron 3 estudios en cáncer de próstata; dos de ellos hallaron que la PT, frente a la SBRT basada en fotones, no era CE para todos los pacientes, pero otro encontró que sí podía serlo en los pacientes más jóvenes sin disfunción eréctil previa. El tercer estudio halló que utilizando parámetros con valores promedio derivados de la literatura, la PT no era CE frente a la IMRT basada en fotones, mientras que podía llegar a serlo al emplear valores extremos.

El estudio de Butala et al. 2022 (134), de calidad media, realizó un análisis de CE de la PT frente a la IMRT basada en fotones para cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable, utilizando como valores de los parámetros del modelo (costes, probabilidades de transición, utilidades) los valores promedio, así como los valores más extremos, hallados en estudios previos. Con este ejercicio demostraron que, utilizando los valores promedio para los distintos parámetros, la PT no resultaba CE, mientras que al variar estos valores hacia sus extremos se podían presentar situaciones tan diversas como una en que la PT resultaba CE u otra en que la PT resultaba dominada por la IMRT. Con ello, los autores concluyeron que siempre se debe valorar si las estimaciones de los parámetros de modelos de CE son apropiadas para cada contexto concreto en que se deba tomar una decisión. Cabe mencionar que existen potenciales conflictos de interés en este estudio.

El estudio de Li et al. 2022b (140), de calidad alta, realizó un análisis de CT de la SBRT con protones vs. SBRT con fotones en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. Los análisis demostraron que la PT no era CE para el caso base, pero sí podía serlo en los pacientes más jóvenes, sin disfunción eréctil previa, para una mejor preservación de la función eréctil.

El estudio de Parthan et al. 2012 (143), de calidad alta, realizó un análisis de CE de la PT y la IMRT y SBRT basadas en fotones para pacientes con cáncer de próstata localizado. Asumiendo una toxicidad equivalente entre la PT y la IMRT basada en fotones con respecto a función sexual, y superior a la de la SBRT, se demostró que la SBRT dominó la PT. Cuando la toxicidad de la disfunción sexual para la PT se igualó a la de la SBRT, esta última ya no dominó a la PT. Cabe mencionar que existen potenciales conflictos de interés en este estudio.

Cáncer de mama – población adulta

Se evaluaron 4 estudios en cáncer de mama; dos de ellos apuntaban a que la PT podía ser CE en mujeres que tenían un mayor riesgo cardiovascular preexistente, y un tercero sugería que lo podía ser en pacientes seleccionadas en que el tejido normal recibiría dosis significativamente mayores con RT basada en fotones que con PT. El cuarto estudio encontró resultados diferentes en función de la DAP considerada. A continuación, se aporta una discusión más detallada de cada uno de los estudios:

El estudio de Li et al. 2022c (141), de calidad alta, realizó un análisis de CE de la IMPT frente a la IMRT basada en fotones en pacientes con cáncer de mama estratificando según riesgos cardíacos preexistentes, edad y dosis cardíaca de radiación. Mientras que la PT no resultó CE para el caso base, se demostró que el estado de riesgo cardíaco preexistente tenía un impacto sustancial en el CE y se identificaron grupos concretos de pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento con protones.

El estudio de Austin et al. 2021 (132), de calidad baja, planteó un análisis de CE de la IMPT frente a la RT basada en fotones, ambas aplicadas en situación de apnea, como herramienta para seleccionar a los pacientes con cáncer de mama en el lado izquierdo candidatos a IMPT. En el estudio, se generó un plan de tratamiento para 16 pacientes con cáncer de mama en el lado izquierdo; los datos resultantes se utilizaron para predecir las probabilidades de control del tumor y las toxicidades para cada paciente. Los resultados del análisis de CE mostraron que la IMPT no era rentable para la mayoría de los pacientes, pero sí lo era cuando había en pacientes seleccionadas en que la IMRT resultaba en dosis significativamente mayores para el tejido normal, pues la PT conllevaba una reducción del riesgo de segundas malignidades. Cabe mencionar que existen potenciales conflictos de interés en este estudio.

El estudio de Xie et al. 2020 (146), de calidad alta, realizó un análisis de CE de la práctica clínica habitual frente a técnicas avanzadas de RT postmastectomía, incluida la IMPT, en una cohorte de mujeres postmenopáusicas de 55 años con cáncer de mama en estadio III. La IMPT fue CE, bajo un umbral de 100.000 \$/AVAC, y no CE bajo un umbral de 50.000 \$/AVAC. Como valoración del equipo evaluador, y sobre la base de la asunción del estudio de que todos los eventos pulmonares y cardíacos comienzan a partir del undécimo año tras la RT, y los eventos mamarios contralaterales comienzan a partir del sexto año, cabe preguntarse si un horizonte temporal de 15 años es suficiente para recoger todas las consecuencias derivadas de la toxicidad a la radiación.

El estudio de Mailhot Vega et al. 2016 (142), de calidad alta, realizó un análisis de CE de la PT frente a la RT basada en fotones, como herramienta para identificar a las pacientes con cáncer de mama para quienes la PT pudiera ser CE. Los resultados informaron que la dosis cardíaca y los factores de riesgo cardiovascular preexistentes son aspectos clave para la asignación de PT a determinadas pacientes con cáncer de mama; concretamente, la PT es más CE en pacientes con 1 o más factores de riesgo cardiovascular y en pacientes más jóvenes que tiene mayor expectativa de vida. A pesar de que los autores tomaron la perspectiva social, el equipo evaluador destaca que no se describieron los costes sociales indirectos. Por otra parte, los autores confirman la ausencia de conflictos de interés, pero no reportan las fuentes de financiación.

VI.4. Aplicabilidad

El equipo evaluador considera que es difícil extrapolar de manera general los resultados de los estudios evaluados para los dominios de seguridad y eficacia/efectividad clínicas a la población y contexto españoles. La aplicabilidad dependería de cada estudio en particular y de cuánto se asemejan los tratamientos y pacientes concretos en cada uno de ellos con los de la práctica clínica en España.

En términos de la aplicabilidad de los resultados de CE, el equipo evaluador considera que esta es probablemente baja en todos los casos, sobre todo por las diferencias en la población, costes específicos de cada contexto donde se han llevado a cabo los estudios, y unidades monetarias utilizadas. En algunos casos, además, existen diferencias en relación con las estrategias de tratamiento de las complicaciones, como podría ser el uso de la medicina tradicional china para tratar la xerostomía en dicho país (138). Asimismo, se ha demostrado que existen diferencias entre culturas en cuanto a la percepción de las utilidades (149). En este sentido, los hallazgos de Butala et al. 2022 (134) son de interés, al demostrar que un ACE en cáncer de próstata puede dar resultados opuestos en función de los costes, probabilidades de transición y estimaciones de utilidades concretos empleados.

Únicamente los estudios de Ramaekers et al. 2013 y Aldenhoven et al. 2023, en tumores de cabeza y cuello y cáncer de pulmón, respectivamente, se desarrollaron en la Unión Europea (Países Bajos) y utilizaron el euro como unidad monetaria (131, 144). Aun así, su aplicabilidad al contexto español se estima parcial, por las potenciales diferencias de costes entre países y por utilizar una tasa de descuento diferente a la recomendada en el SNS español. Además, ambos estudios consideraron una DAP de 80.000 €/AVAC, significativamente superior a la aceptada en España [generalmente entre 30.000 y 60.000 €/AVAC (150)]. Otros estudios, como el de Brodin et al. 2021, Sher et al. 2018 y Butala et al. 2022, consideraron valores de DAP aún superiores.

El tamaño de muestra reducido también es un factor a destacar en algunos estudios, aspecto que dificulta la generalización de sus resultados.

VII. Conclusiones

La RS de la evidencia publicada entre el año 2012 y febrero de 2024 sobre la seguridad, eficacia/efectividad clínicas y eficiencia de la PT frente a la RT basada en fotones llevada a cabo en el presente informe muestra resultados desiguales según el tipo tumoral.

En cuanto a seguridad y eficacia/efectividad clínicas, para poder recomendar o sugerir el uso de la PT frente a la RT con fotones, se debería poder asegurar que, como mínimo, la PT no disminuye la eficacia/efectividad clínica en cuanto a SG y SLP, a la vez que mantiene o disminuye la aparición de toxicidad grave tanto aguda como crónica. Esto debería poder afirmarse, por lo menos, con un nivel de certeza baja (según el esquema GRADE que clasifica la certeza de la evidencia en muy baja, baja, moderada y alta). Este escenario no ocurre en ningún tipo de cáncer evaluado en el presente informe. Aun así, sí se han identificado indicaciones para las cuales existe evidencia de certeza suficiente (baja o superior) en al menos un desenlace primario tanto de seguridad como de eficacia/efectividad que apunta hacia la posibilidad de utilizar la PT como estrategia equivalente o mejor que la RT de fotones: es el caso de la metástasis leptomeningea cerebral, el cáncer de pulmón y el cáncer anal, todas en adultos. De forma similar, se han identificado indicaciones para las cuales existe evidencia de certeza suficiente (baja o superior) en al menos un desenlace primario, bien de seguridad o bien de eficacia/efectividad, pero certeza muy baja en los demás desenlaces: es el caso de los gliomas, glioblastomas y gliosarcomas; el cáncer esofágico y el cáncer de próstata en adultos.

Por otra parte, se han identificado 5 indicaciones más, en adultos, en las cuales la evidencia tiende a indicar que la PT podría ser equivalente o mejor que la RT de fotones en seguridad y eficacia/efectividad. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja, por lo que los hallazgos se deben tomar con mucha precaución, valorando en cada caso de dónde proviene y cuáles son las limitaciones de la misma. Estos resultados pueden ayudar a identificar indicaciones donde puede ser probable encontrar resultados favorables en el futuro. Se trata del cáncer de cavidad oral y faríngeo, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer pancreático, hepatocarcinoma y cáncer de mama, todos en adultos.

Finalmente, se han identificado otras 5 indicaciones donde, o bien no se identificaron desenlaces primarios (cáncer testicular en adultos); o bien se halló evidencia sobre los desenlaces primarios de seguridad, pero no de efectividad o viceversa (cáncer de cavidad oral y faríngeo pediátrico, neuroma acústico o schwannoma vestibular en adultos, cáncer uterino en

adultos, meduloblastoma en adultos), por lo que no fue posible valorar el balance entre los beneficios y posibles riesgos de la PT en comparación con la RT de fotones.

De cara a la generación de nueva evidencia, es importante que esta cubra las lagunas identificadas en este informe tanto en términos de indicaciones como de desenlaces, y que no duplique, sino que complemente, los estudios que ya están en curso. En este sentido, se ha identificado 42 estudios en marcha comparando la PT con la RT basada en fotones, todos en población adulta; 30 de ellos con diseño ECA. El equipo autor incide en que este sigue siendo el diseño más adecuado desde el punto de vista metodológico y el que se debería priorizar. Sin embargo, se reconoce que existe gran dificultad para llevar a cabo estudios de tipo ECA en determinadas situaciones clínicas, como son la población pediátrica o determinados tumores con bajo número de casos. Cuando un ECA no sea posible, se recomienda llevar a cabo estudios OC de alta calidad que minimicen el riesgo de posibles sesgos. Por otro lado, recordar que los modelos de probabilidad de complicación del tejido normal (PCTN), los modelos de coste-efectividad y las comparaciones dosimétricas (151) no reemplazan los estudios con desenlaces clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia/efectividad clínicas de la PT. Sin embargo, sí pueden ser estrategias útiles para seleccionar poblaciones de pacientes en los que se prevé un potencial efecto beneficioso de la PT, ya sea con el fin de enriquecer los estudios clínicos antes de aleatorizar (como se está haciendo en Dinamarca en el contexto del Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA) (152) o con el fin de priorizar los pacientes a tratar y avanzar así en el uso de protones de forma controlada (como se está haciendo en los Países Bajos) (153).

Por otro lado, determinar el beneficio de la PT con respecto a reducción de toxicidad, no solo a corto sino también a largo plazo (neoplasias radioinducidas), justamente una de las principales ventajas potenciales de la PT, requiere de seguimientos largos. El equipo evaluador recomienda mantener un registro de los resultados clínicos de los pacientes tratados para generar esta evidencia a medio y largo plazo. Para ello, es conveniente disponer de un registro nacional que permita protocolizar y estandarizar la recolección de las características y resultados de los tratamientos. El equipo asesor considera necesario trabajar por una óptima comunicación entre los centros de PT y los hospitales de referencia de cada paciente, para facilitar la integración del tratamiento realizado con el seguimiento posterior del paciente. Los resultados de la PT deberían compararse con las mejores prácticas actuales de RT con fotones. Para promover la investigación y el registro de los resultados de los tratamientos con PT a largo plazo, se sugiere explorar fórmulas de cobertura con generación de evidencia. Dos ejemplos de esta aproximación son la del NHS del Reino Unido (154) y la de la Asociación Americana de Oncología Radioterápica (American Society for Radiation Oncology o ASTRO) (155).

En cuanto a eficiencia, se han identificado 16 estudios que realizan un análisis de coste-efectividad (CE) de la PT frente a la RT con fotones en 7 indicaciones distintas: cavidad oral y faríngeo, cavidad nasal y senos paranasales, pulmón, cáncer pancreático, hepatocarcinoma, próstata y mama en adultos. Los estudios en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer pancreático y hepatocarcinoma concluyen que la PT es coste-efectiva para dichas indicaciones, mientras que el estudio en pulmón concluye que no lo es. Los estudios en las demás indicaciones concluyen que el CE depende de ciertas características del paciente. La evidencia sobre el CE de la PT debe considerarse con cautela; primero, porque se basa en datos de seguridad y eficacia/efectividad que pueden ser cuestionables con respecto a calidad, cantidad, y representatividad de las prácticas actuales; segundo, porque los resultados de los análisis de CE dependen en gran medida de las asunciones concretas realizadas en cada estudio; y por último, porque ninguno de los estudios proviene del contexto español, por lo que su aplicabilidad a nuestro entorno es limitada. En cualquier caso, los resultados sugieren que determinadas características de los pacientes tienen un impacto en el CE de la PT y que, por tanto, estas son relevantes a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento. Para seguir generando conocimiento en esta dirección, se recomienda realizar análisis por subgrupos basados en hipótesis preestablecidas, siempre y cuando el tamaño de muestra lo permita.

Se considera de interés actualizar periódicamente este informe de evaluación, de cara a identificar y evaluar la nueva evidencia que se publique, la cual puede ayudar a cubrir las lagunas de evidencia identificadas en el presente informe.

VIII. Referencias

1. Manchón P, Espinàs J, Borràs J. La hadronterapia en el tratamiento del cáncer. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009.
2. Solans M, Almazán C, Espinàs J. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2014.
3. Grau M. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Actualización. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2018.
4. Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y F. Resolución de 30 de noviembre de 2020. 2020.
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Qué es el cáncer y cómo se desarrolla [Internet]. [Available from: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>].
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2023.
7. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/en>].
8. International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow [Available from: <https://gco.iarc.who.int/tomorrow/en>].
9. Red Española de Registros de Cáncer. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. 2023.
10. Huguet F, Haberer-Guillerm S, Monnier L. RT. Tratado de medicina. 18: Elsevier; 2014. p. 1-6.
11. Arráns Lara R, Bayo Lozano E, Escobosa Sánchez O, Expósito Hernández J, Fernández Teijeiro A, Galán Montenegro P. Libro Blanco de la PT. Sevilla: Sociedad Andaluza de Radiofísica Hospitalaria (SARH); 2021.
12. Sociedad Española de Oncología Radioterápica. Recomendaciones de la SEOR para la protonterapia en España. 2019.
13. Wilson RR. Radiological Use of Fast Protons. Radiology. 1946;47(5):487-91.
14. McDonald MW, Fitzek MM. Proton therapy. Curr Probl Cancer. 2010;34(4):257-96.
15. Reglamento (UE) 2017/745 del parlamento europeo y del consejo. 2017.
16. Particle Therapy Co-Operative G. Facilities in operation [Internet]. [Available from: <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>].
17. Particle Therapy Co-Operative Group. Particle Therapy Co-Operative Group [Internet]. [Available from: <https://www.ptcog.site/index.php/patient-statistics-2>].
18. Particle Therapy Co-Operative Group. Facilities under construction [Internet]. [Available from: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-under-construction>].
19. Quironsalud. Protonterapia [Internet]. [Available from: <https://www.quironsalud.es/PT>].
20. Clínica Universidad de N. Protonterapia [Internet]. [Available from: <https://www.cun.es/PT>].
21. Secretaría de Estado de Sanidad. Resolución de 26 de octubre de 2021. 2021.
22. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023); Cochrane; 2023.

23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med.* 2021;18(3):e1003583.
24. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp.* 2014;92(2):82-8.
25. The EndNote Team. EndNote. EndNote 20 ed. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
26. Kim J. WC, Khangura S., Alexander C., Mulla S., Farrah K., Paulden M., Tsoi B., DeJean D., Duthie K.,. Proton Beam Therapy for the Treatment of Cancer in Children and Adults: A Health Technology Assessment 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531707/>.
27. Vlayen J, García Fernández L, Boterberg T, San Miguel L. Proton beam therapy in adults – a systematic review. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2019.
28. Skelly AC, Brodt ED, Schwartz N, Ferguson A. Proton Beam Therapy–Re-review. Washington State Healthcare Authority-Health Technology Assessment Program (HTA); 2019.
29. England NH. Clinical commissioning policy: proton beam therapy for children, teenagers and young adults in the treatment of malignant and non-malignant tumours.
30. Ontario Health. Proton Beam Therapy for Cancer in Children and Adults: A Health Technology Assessment 2021. Available from: <https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and-recommendations/proton-beam-therapy-for-cancer-in-children-and-adults>.
31. Covidence systematic review software [Internet]. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation; [Available from: www.covidence.org].
32. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;2019:i4898.
33. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
34. GRADEpro [Available from: <https://gdt.gradeepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html#h.2lwamv>].
35. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
36. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, JC B. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Madrid. Bilbao: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco OSTEBa; 2017.
37. Moltó Puigmartí C, Segur Ferrer J, Estrada Sabadell MD, Vivanco Hidalgo RM. Guía de buenas prácticas en la participación de los/las profesionales sanitarios/as en los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) realizados por AQUAS. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022.
38. Grant SR, Grosshans DR, Bilton SD, Garcia JA, Amin M, Chambers MS, et al. Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors: Acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiother Oncol.* 2015;116(2):309-15.
39. Yoon HG, Ahn YC, Oh D, Noh JM, Park SG, Nam H, et al. Early Clinical Outcomes of Intensity Modulated Radiation Therapy/Intensity Modulated Proton Therapy Combination in Comparison with Intensity Modulated Radiation Therapy Alone in Oropharynx Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1549.

40. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, Rosenthal DI, Morrison WH, Hernandez M, et al. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer - A case matched analysis. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):48-55.
41. Bagley AF, Garden AS, Reddy JP, Moreno AC, Frank SJ, Rosenthal DI, et al. Highly conformal reirradiation in patients with prior oropharyngeal radiation: Clinical efficacy and toxicity outcomes. *Head Neck.* 2020;42(11):3326-35.
42. Manzar GS, Lester SC, Routman DM, Harmsen WS, Petersen MM, Sloan JA, et al. Comparative analysis of acute toxicities and patient reported outcomes between intensity-modulated proton therapy (IMPT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) for the treatment of oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2020;147:64-74.
43. Romesser PB, Cahlon O, Scher E, Zhou Y, Berry SL, Rybkin A, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol.* 2016;118(2):286-92.
44. Youssef I, Yoon J, Mohamed N, Zakeri K, Press RH, Chen L, et al. Toxicity Profiles and Survival Outcomes Among Patients With Nonmetastatic Oropharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Proton Therapy vs. Intensity-Modulated Radiation Therapy. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2241538.
45. Sharma S, Zhou O, Thompson R, Gabriel P, Chalian A, Rassekh C, et al. Quality of Life of Postoperative Photon versus Proton Radiation Therapy for Oropharynx Cancer. *Int J Part Ther.* 2018;5(2):11-7.
46. Sio TT, Lin HK, Shi Q, Gunn GB, Cleeland CS, Lee JJ, et al. Intensity Modulated Proton Therapy Versus Intensity Modulated Photon Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer: First Comparative Results of Patient-Reported Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4).
47. Zhang W, Zhang X, Yang P, Blanchard P, Garden AS, Gunn B, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2017;123(3):401-5.
48. Chou YC, Fan KH, Lin CY, Hung TM, Huang BS, Chang KP, et al. Intensity modulated proton beam therapy versus volumetric modulated arc therapy for patients with nasopharyngeal cancer: A propensity score-matched study. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3555.
49. Wu PW, Huang CC, Lee YS, Chou YC, Fan KH, Lin CY, et al. Post-irradiation sinus mucosa disease in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated proton therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(1):225.
50. Li X, Kitpanit S, Lee A, Mah D, Sine K, Sherman EJ, et al. Toxicity profiles and survival outcomes among patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated proton therapy vs. intensity-modulated radiation therapy. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2113205.
51. Alterio D, D'Ippolito E, Vischioni B, Fossati P, Gandini S, Bonora M, et al. Mixed-beam approach in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: IMRT followed by proton therapy boost versus IMRT-only. Evaluation of toxicity and efficacy. *Acta Oncol.* 2020;59(5):541-8.
52. McDonald MW, Liu Y, Moore MG, Johnstone PA. Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2016;11:32.
53. Brown PD, Chung C, Liu DD, McAvoy S, Grosshans D, Al Feghali K, et al. A prospective phase II randomized trial of proton radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1337-47.

54. Adeberg S, Bernhardt D, Harrabi SB, Uhl M, Paul A, Bougatif N, et al. Sequential proton boost after standard chemoradiation for high-grade glioma. *Radiother Oncol.* 2017;125(2):266-72.
55. Matsuda M, Mizumoto M, Kohzuki H, Sugii N, Sakurai H, Ishikawa E. High-dose proton beam therapy versus conventional fractionated radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma: a propensity score matching analysis. *Radiat Oncol.* 2023;18(1):38.
56. Jhaveri J, Cheng E, Tian S, Buchwald Z, Chowdhary M, Liu Y, et al. Proton vs. photon radiation therapy for primary gliomas: an analysis of the national cancer data base. *Front Oncol.* 2018;8.
57. Ritterbusch R, Halasz LM, Graber JJ. Distinct imaging patterns of pseudoprogression in glioma patients following proton versus photon radiation therapy. *J Neurooncol.* 2021;152(3):583-90.
58. Brown AP, Barney CL, Grosshans DR, McAleer MF, de Groot JF, Puduvalli VK, et al. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):277-84.
59. Küchler M, El Shafie RA, Adeberg S, Herfarth K, König L, Lang K, et al. Outcome after Radiotherapy for Vestibular Schwannomas (VS)-Differences in Tumor Control, Symptoms and Quality of Life after Radiotherapy with Photon versus Proton Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(8).
60. Yang JT, Wijetunga NA, Pentsova E, Wolden S, Young RJ, Correa D, et al. Randomized Phase II Trial of Proton Craniospinal Irradiation Versus Photon Involved-Field Radiotherapy for Patients With Solid Tumor Leptomeningeal Metastasis. *J Clin Oncol.* 2022;40(33):3858-67.
61. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(18):1813-22.
62. Palma G, Monti S, Xu T, Scifoni E, Yang P, Hahn SM, et al. Spatial Dose Patterns Associated With Radiation Pneumonitis in a Randomized Trial Comparing Intensity-Modulated Photon Therapy With Passive Scattering Proton Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(5):1124-32.
63. Suh YG, Noh JM, Lee DY, Kim TH, Bayasgalan U, Pyo H, et al. Proton Beam Therapy versus Photon Radiotherapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(15).
64. Kim N, Noh JM, Lee W, Park B, Pyo H. Clinical Outcomes of Pencil Beam Scanning Proton Therapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Propensity Score Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(14).
65. Kim H, Pyo H, Noh JM, Lee W, Park B, Park HY, et al. Preliminary result of definitive radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer who have underlying idiopathic pulmonary fibrosis: comparison between X-ray and proton therapy. *Radiat Oncol.* 2019;14(1).
66. Yu NY, DeWees TA, Liu C, Daniels TB, Ashman JB, Beamer SE, et al. Early Outcomes of Patients With Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated With Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy: The Mayo Clinic Experience. *Adv Radiat Oncol.* 2019;5(3).
67. Yu NY, DeWees TA, Voss MM, Breen WG, Chiang JS, Ding JX, et al. Cardiopulmonary Toxicity Following Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2022;23(8).

68. Zou Z, Bowen SR, Thomas HMT, Sasidharan BK, Rengan R, Zeng J. Scanning Beam Proton Therapy versus Photon IMRT for Stage III Lung Cancer: Comparison of Dosimetry, Toxicity, and Outcomes. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5(3).
69. Cortiula F, Hendriks LEL, Wijsman R, Houben R, Steens M, Debakker S, et al. Proton and photon radiotherapy in stage III NSCLC: Effects on hematological toxicity and adjuvant immune therapy. *Radiother Oncol*. 2024;190:110019.
70. Seo SH, Pyo H, Ahn YC, Oh D, Yang K, Kim N, et al. Pulmonary function and toxicities of proton versus photon for limited-stage small cell lung cancer. *Radiation oncology journal*. 2023;41(4):274-82.
71. Palma G, Monti S, Conson M, Xu T, Hahn S, Durante M, et al. NTCP Models for Severe Radiation Induced Dermatitis After IMRT or Proton Therapy for Thoracic Cancer Patients. *Front Oncol*. 2020;10:344.
72. Wang XS, Shi Q, Williams LA, Komaki R, Gomez DR, Lin SH, et al. Prospective Study of Patient-Reported Symptom Burden in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Proton or Photon Chemoradiation Therapy. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(5).
73. Higgins KA, O'Connell K, Liu Y, Gillespie TW, McDonald MW, Pillai RN, et al. National Cancer Database Analysis of Proton Versus Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(1):128-37.
74. Boyce-Fappiano D, Nguyen QN, Chapman BV, Allen PK, Gjyshi O, Pezzi TA, et al. Single Institution Experience of Proton and Photon-based Postoperative Radiation Therapy for Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(5):e745-e55.
75. Remick JS, Schonewolf C, Gabriel P, Doucette A, Levin WP, Kucharczuk JC, et al. First Clinical Report of Proton Beam Therapy for Postoperative Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(4):364-71.
76. Yang K, Suh YG, Shin H, Pyo H, Moon SH, Ahn YC, et al. Toxicity of Proton Therapy versus Photon Therapy on Salvage Re-Irradiation for Non-Small Cell Lung Cancer. *Life (Basel)*. 2022;12(2).
77. Chen J, Lu JJ, Ma N, Zhao J, Chen C, Fan M, et al. Early stage non-small cell lung cancer treated with pencil beam scanning particle therapy: retrospective analysis of early results on safety and efficacy. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):16.
78. Colaco RJ, Huh S, Nichols RC, Morris CG, D'Agostino H, Flampouri S, et al. Dosimetric rationale and early experience at UFPTI of thoracic proton therapy and chemotherapy in limited-stage small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2013;52(3).
79. Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Lopez Guerra JL, et al. Predictors of high-grade esophagitis after definitive three-dimensional conformal therapy, intensity-modulated radiation therapy, or proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(4):1010-6.
80. Jahangiri P, Pournazari K, Torigian DA, Werner TJ, Swisher-McClure S, Simone CB, 2nd, et al. A prospective study of the feasibility of FDG-PET/CT imaging to quantify radiation-induced lung inflammation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;113(4).
81. Li Y, Dykstra M, Best TD, Pursley J, Chopra N, Keane FK, et al. Differential inflammatory response dynamics in normal lung following stereotactic body radiation therapy with protons versus photons. *Radiother Oncol*. 2019;136:169-75.
82. Lockney NA, Zhang M, Morris CG, Nichols RC, Okunieff P, Swarts S, et al. Radiation-induced tumor immunity in patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10(7):1605-11.
83. Nakamura M, Ohnishi K, Ishikawa H, Nakazawa K, Shiozawa T, Okumura T, et al. Salvage Proton or Proton Radiotherapy for Oligo-recurrence in Regional Lymph Nodes After Surgery for Non-small Cell Lung Cancer. *In Vivo*. 2020;34(4):1883-92.

84. Natarajan J, Yegya-Raman N, Kegelman TP, Kallan MJ, Roshkovan L, Katz S, et al. Cardiovascular Substructure Dose and Cardiac Events following Proton- and Photon-Based Chemoradiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2023;8(5):101235.
85. Ning MS, Tang L, Gomez DR, Xu T, Luo Y, Huo J, et al. Incidence and Predictors of Pericardial Effusion After Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(1):70-9.
86. Rwigema JM, Verma V, Lin L, Berman AT, Levin WP, Evans TL, et al. Prospective study of proton-beam radiation therapy for limited-stage small cell lung cancer. *Cancer.* 2017;123(21):4244-51.
87. Wu CT, Motegi A, Motegi K, Hotta K, Kohno R, Tachibana H, et al. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(11).
88. Jeter MD, Gomez D, Nguyen QN, Komaki R, Zhang X, Zhu X, et al. Simultaneous Integrated Boost for Radiation Dose Escalation to the Gross Tumor Volume With Intensity Modulated (Photon) Radiation Therapy or Intensity Modulated Proton Therapy and Concurrent Chemotherapy for Stage II to III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):730-7.
89. Li Y, Fan X, Yu Q, Zhai H, Mo M, Sun J, et al. Proton and Carbon Ion Radiation Therapy Decreased Severe Lymphopenia by Reducing Thoracic Vertebra and Aortic Doses in Non-Small Cell Lung Cancer Versus Intensity Modulated Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2023;116(3):579-89.
90. Sakane T, Nakajima K, Iwata H, Nakano T, Hagui E, Oguri M, et al. Lobectomy versus proton therapy for stage I non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2023;166(6):1490-501.e2.
91. McMillan MT, Shepherd AF, Kang M, Lin L, Shaverdian N, Wu AJ, et al. Safety and efficacy of stereotactic body proton therapy for high-risk lung tumors. *J Radiosurg SBRT.* 2023;9(1):63-74.
92. Lin SH, Merrell KW, Shen J, Verma V, Correa AM, Wang L, et al. Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1569-79.
93. Fang P, Shiraishi Y, Verma V, Jiang W, Song J, Hobbs BP, et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Proton Therapy in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Int J Part Ther.* 2018;4(3):23-32.
94. Bhangoo RS, DeWees TA, Yu NY, Ding JX, Liu C, Golafshar MA, et al. Acute Toxicities and Short-Term Patient Outcomes After Intensity-Modulated Proton Beam Radiation Therapy or Intensity-Modulated Photon Radiation Therapy for Esophageal Carcinoma: A Mayo Clinic Experience. *Adv Radiat Oncol.* 2020;5(5):871-9.
95. Choi JH, Lee JM, Kim MS, Lee Y, Suh YG, Lee SU, et al. A Comparative Analysis of Photon versus Proton Beam Therapy in Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy for Intrathoracic Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus at a Single Institute. *Cancers (Basel).* 2022;14(8).
96. DeCesaris CM, Berger M, Choi JI, Carr SR, Burrows WM, Regine WF, et al. Pathologic complete response (pCR) rates and outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy with proton or photon radiation for adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(4):663-73.
97. Makishima H, Ishikawa H, Terunuma T, Hashimoto T, Yamanashi K, Sekiguchi T, et al. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram analysis. *J Radiat Res.* 2015;56(3):568-76.
98. Suh YG, Bayasgalan U, Kim HT, Lee JM, Kim MS, Lee Y, et al. Photon Versus Proton Beam Therapy for T1-3 Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus Without Lymph Node Metastasis. *Front Oncol.* 2021;11.

99. Xi M, Xu C, Liao Z, Chang JY, Gomez DR, Jeter M, et al. Comparative Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy Using Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy for Esophageal Cancer: A Retrospective, Single-Institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(3):667-76.
100. Garant A, Whitaker TJ, Spears GM, Routman DM, Harmsen WS, Wilhite TJ, et al. A Comparison of Patient-Reported Health-Related Quality of Life During Proton Versus Photon Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(6):410-7.
101. Shiraishi Y, Fang P, Xu C, Song J, Krishnan S, Koay EJ, et al. Severe lymphopenia during neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer: A propensity matched analysis of the relative risk of proton versus photon-based radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2018;128(1):154-60.
102. Maemura K, Mataka Y, Kurahara H, Kawasaki Y, Iino S, Sakoda M, et al. Comparison of proton beam radiotherapy and hyper-fractionated accelerated chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2017;17(5):833-8.
103. Cheng JY, Liu CM, Wang YM, Hsu HC, Huang EY, Huang TT, et al. Proton versus photon radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma: a propensity-matched analysis. *Radiat Oncol*. 2020;15(1).
104. Hasan S, Abel S, Verma V, Webster P, Arscott WT, Wegner RE, et al. Proton beam therapy versus stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(5):999-1009.
105. Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, et al. Protons versus photons for unresectable hepatocellular carcinoma: liver decompensation and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(1):64-72.
106. De B, Ng SP, Liu AY, Avila S, Tao R, Holliday EB, et al. Radiation-associated lymphopenia and outcomes of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with radiotherapy. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:57-69.
107. Hsieh RC-E, Lee C-H, Huang H-C, Wu S-W, Chou C-Y, Hung S-P, et al. Clinical and Dosimetric Results of Proton or Photon Radiation Therapy for Large (>5 cm) Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2024;118(3):712-24.
108. Mohiuddin JJ, Jethwa KR, Grandhi N, Breen WG, Wang X, Anvari A, et al. Multi-institutional comparison of intensity modulated photon versus proton radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus. *Adv Radiat Oncol*. 2021;6(5):100744.
109. Khmelevsky EV, Kancheli IN, Khoroshkov VS, Kaprin AD. Morbidity dynamics in proton-photon or photon radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018;23(1):21-7.
110. Barsky AR, Carmona R, Verma V, Santos PMG, Both S, Bekelman JE, et al. Comparative analysis of 5-year clinical outcomes and patterns of failure of proton beam therapy versus intensity modulated radiation therapy for prostate cancer in the postoperative setting. *Pract Radiat Oncol*. 2021;11(2):e195-e202.
111. Dutz A, Agolli L, Baumann M, Troost EGC, Krause M, Hölscher T, et al. Early and late side effects, dosimetric parameters and quality of life after proton beam therapy and IMRT for prostate cancer: a matched-pair analysis. *Acta Oncol*. 2019;58(6):916-25.
112. Fang P, Mick R, Deville C, Both S, Bekelman JE, Christodouleas JP, et al. A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer*. 2015;121(7):1118-27.
113. Liu Y, Patel SA, Jani AB, Gillespie TW, Patel PR, Godette KD, et al. Overall survival after treatment of localized prostate cancer with proton beam therapy, external-beam photon therapy, or brachytherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(3):255-66.

114. Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, Tang C, Choi SL, Nguyen QN, et al. Comparative toxicities and cost of intensity-modulated radiotherapy, proton radiation, and stereotactic body radiotherapy among younger men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(18).
115. Santos PMG, Barsky AR, Hwang WT, Deville C, Wang X, Both S, et al. Comparative toxicity outcomes of proton-beam therapy versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer in the postoperative setting. *Cancer*. 2019;125(23):4278-93.
116. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012;307(15):1611-20.
117. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(1):25-32.
118. Bai M, Gergelis KR, Sir M, Whitaker TJ, Routman DM, Stish BJ, et al. Comparing bowel and urinary domains of patient-reported quality of life at the end of and 3 months post radiotherapy between intensity-modulated radiotherapy and proton beam therapy for clinically localized prostate cancer. *Cancer Med*. 2020;9(21):7925-34.
119. Gray PJ, Paly JJ, Yeap BY, Sanda MG, Sandler HM, Michalski JM, et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2013;119(9):1729-35.
120. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP, Morris CG, Henderson RH, Nichols RC, et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(7):1076-82.
121. Lukez A, Handorf E, Mendenhall NP, Henderson RH, Stish BJ, Davis BJ, et al. A pooled patient-reported outcomes analysis of moderately hypofractionated proton beam therapy and photon-based intensity modulated radiation therapy for low- or intermediate-risk prostate cancer. *The Prostate*. 2023;84(4):395-402.
122. Vapiwala N, Wong JK, Handorf E, Paly J, Grewal A, Tendulkar R, et al. A Pooled Toxicity Analysis of Moderately Hypofractionated Proton Beam Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy in Early-Stage Prostate Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(4):1082-9.
123. Pasalic D, Prajapati S, Ludmir EB, Tang C, Choi S, Kudchadker R, et al. Outcomes and Toxicities of Proton and Photon Radiation Therapy for Testicular Seminoma. *Int J Part Ther*. 2020;7(2):11-20.
124. Chowdhary M, Lee A, Gao S, Wang D, Barry PN, Diaz R, et al. Is Proton Therapy a "Pro" for Breast Cancer? A Comparison of Proton vs. Non-proton Radiotherapy Using the National Cancer Database. *Front Oncol*. 2019;8.
125. DeCesaris CM, Rice SR, Bentzen SM, Jatczak J, Mishra MV, Nichols EM. Quantification of Acute Skin Toxicities in Patients With Breast Cancer Undergoing Adjuvant Proton versus Photon Radiation Therapy: A Single Institutional Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(5):1084-90.
126. Galland-Girodet S, Pashtan I, MacDonald SM, Ancukiewicz M, Hirsch AE, Kachnic LA, et al. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(3):493-500.
127. Sayan M, Hathout L, Kilic SS, Jan I, Gilles A, Hassell N, et al. Reconstructive complications and early toxicity in breast cancer patients treated with proton-based postmastectomy radiation therapy. *Front Oncol*. 2023;13:1067500.
128. Teichman SL, Do S, Lum S, Teichman TS, Preston W, Cochran SE, et al. Improved long-term patient-reported health and well-being outcomes of early-stage breast cancer treated with partial breast proton therapy. *Cancer Med*. 2018;7(12):6064-76.

129. Anderson JD, Voss MM, Laughlin BS, Garda AE, Aziz K, Mullikin TC, et al. Outcomes of Proton Beam Therapy Compared With Intensity-Modulated Radiation Therapy for Uterine Cancer. *Int J Part Ther*. 2023;9(3):10-7.
130. Xu MJ, Maity A, Vogel J, Kirk M, Zhai H, Both S, et al. Proton Therapy Reduces Normal Tissue Dose in Extended-Field Pelvic Radiation for Endometrial Cancer. *Int J Part Ther*. 2018;4(3):1-11.
131. Aldenhoven L, Ramaekers B, Degens J, Oberije C, van Loon J, Dingemans AC, et al. Cost-effectiveness of proton radiotherapy versus photon radiotherapy for non-small cell lung cancer patients: Exploring the model-based approach. *Radiother Oncol*. 2023;183:14.
132. Austin AM, Douglass MJJ, Nguyen GT, Cunningham L, Le H, Hu Y, et al. Individualised selection of left-sided breast cancer patients for proton therapy based on cost-effectiveness. *Journal of Medical Radiation Sciences*. 2021;68(1):44-51.
133. Brodin NP, Kabarriti R, Schechter CB, Pankuch M, Gondi V, Kalnicki S, et al. Individualized quality of life benefit and cost-effectiveness estimates of proton therapy for patients with oropharyngeal cancer. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):19.
134. Butala AA, Huang CC, Bryant CM, Henderson RH, Hoppe BS, Mendenhall NP, et al. Heterogeneity in Radiotherapeutic Parameter Assumptions in Cost-Effectiveness Analyses in Prostate Cancer: A Call for Uniformity. *Value Health*. 2022;25(2):171-7.
135. Hiroshima Y, Kondo M, Sawada T, Hoshi SL, Okubo R, Iizumi T, et al. Analysis of the cost-effectiveness of proton beam therapy for unresectable pancreatic cancer in Japan. *Cancer Medicine*. 2023;12(20):20450-8.
136. Leung HWC, Chan ALF. Cost-utility of stereotactic radiation therapy versus proton beam therapy for inoperable advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(43):75568-76.
137. Li G, Qiu B, Huang YX, Doyen J, Bondiau PY, Benezery K, et al. Cost-effectiveness analysis of proton beam therapy for treatment decision making in paranasal sinus and nasal cavity cancers in China. *BMC Cancer*. 2020;20(1):599.
138. Li G, Xia YF, Huang YX, Okat D, Qiu B, Doyen J, et al. Optimizing oropharyngeal cancer management by using proton beam therapy: trends of cost-effectiveness. *BMC Cancer*. 2021;21(1):11.
139. Li G, Xia YF, Huang YX, Okat D, Qiu B, Doyen J, et al. Intensity-modulated proton radiation therapy as a radical treatment modality for nasopharyngeal carcinoma in China: A cost-effectiveness analysis. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2022;44(2):431-42.
140. Li G, Xia YF, Huang YX, Okat D, Qiu B, Doyen J, et al. Better preservation of erectile function in localized prostate cancer patients with modern proton therapy: Is it cost-effective? *Prostate*. 2022;82(15):1438-46.
141. Li G, Xia YF, Huang YX, Okat D, Qiu B, Doyen J, et al. Cost-effectiveness of using protons for breast irradiation aiming at minimizing cardiotoxicity: A risk-stratification analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:938927.
142. Mailhot Vega RB, Ishaq O, Raldow A, Pérez CA, Jiménez R, Scherrer-Crosbie M, et al. Establishing Cost-Effective Allocation of Proton Therapy for Breast Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2016;95(1):11-8.
143. Parthan A, Pruttivarasin N, Davies D, Taylor DC, Pawar V, Bijlani A, et al. Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. *Front Oncol*. 2012;2:81.
144. Ramaekers BL, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Lambin P, Joore MA, Langendijk JA. Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(5):1282-8.
145. Sher DJ, Tishler RB, Pham NL, Punglia RS. Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Proton Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(4):875-82.

146. Xie Y, Guo B, Zhang R. Cost-effectiveness analysis of advanced radiotherapy techniques for post-mastectomy breast cancer patients. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2020;18(1).
147. REDECAN. Registro Español de Tumores Infantiles [Available from: <https://redecan.org/es/registros-de-cancer/20/registro-espanol-de-tumores-infantiles>].
148. OECD Patient Reported Indicator Surveys (PaRIS) Breast Cancer PROMs Working Group. Patient reported outcome measures (proms) for breast cancer care. 2022.
149. Roudijk B, Donders ART, Stalmeier PFM. Cultural Values: Can They Explain Differences in Health Utilities between Countries? *Med Decis Making*. 2019;39(5):605-16.
150. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? *Gac Sanit*. 2020;34(2):189-93.
151. Zientara N, Giles E, Le H, Short M. A scoping review of patient selection methods for proton therapy. *J Med Radiat Sci*. 2022;69(1):108-21.
152. Friberg J, Jensen K, Eriksen JG, Samsøe E, Maare C, Farhadi M, et al. Considerations for study design in the DAHANCA 35 trial of protons versus photons for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2024;190:109958.
153. Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: The model-based approach. *Radiother Oncol*. 2013;107(3):267-73.
154. NHS England. National Programmes of Care and Clinical Reference Groups, Cancer, Radiotherapy, [Available from: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-b/b01/>].
155. ASTRO. Astro Model Policy for Proton Beam Therapy 2022. Available from: <https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Daily%20Practice/PDFs/ASTROPBTModelPolicy.pdf>.

IX. Anexos

ANEXO 1. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Seguridad y eficacia/efectividad clínica

Tabla 44. Estrategia de búsqueda en Ovid MEDLINE(R).

And Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily

#	Búsqueda	Resultados
1	exp Neoplasms/	3.928.463
2	(neoplasm? or cancer? or tumor* or tumour* or metastas* or carcinoma* or leuk*emia or sarcoma* or glioma*).ab,ti.	4.077.139
3	1 or 2	5.142.424
4	Proton Therapy/	5.436
5	(protontherap* or radiotherap* adj3 proton*) or ((proton* or hadron*) adj3 (therap* or treat* or radiation or irradiation)) or hadrontherap*).ti.	6.305
6	4 or 5	8.306
7	3 and 6	5.527
8	animals/ not humans/	5.157.999
9	7 not 8	5.407
10	limit 9 to (yr="2012 -Current" and (english or spanish))	4.134
11	(comment or congress or editorial or letter).pt.	2.288.076
12	10 not 11	3.929

Tabla 45. Estrategia de búsqueda en Embase

#	Búsqueda	Resultados
1	'neoplasm'/exp	5.972.300
2	neoplasm\$:ab,ti OR cancer\$:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR metas-tas*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR leuk\$emia:ab,ti OR sarcoma*:ab,ti OR glioma*:ab,ti	5.378.861
3	#1 OR #2	6.958.848
4	'proton therapy'/de	12.252

Tabla 45. Estrategia de búsqueda en Embase (continuación).

#	Búsqueda	Resultados
5	protontherap*:ti OR ((radiotherap* NEAR/3 proton*):ti) OR (((proton* OR hadron*) NEAR/3 (therap* OR treat* OR radiation OR irradiation)):ti) OR hadrontherap*:ti	9.628
6	#4 OR #5	15.535
7	#3 AND #6	11.518
8	'animal'/de NOT 'human'/de	1.599.574
9	#7 NOT #8	11.483
10	#9 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2012-2023]/py	5.791

Tabla 46. Estrategia de búsqueda en Cochrane.

#	Búsqueda	Resultados
1	[mh Neoplasms]	113.854
2	(neoplasm?:ti,ab OR cancer?:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR metas-tas*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR leuk*emia:ti,ab OR sarcoma*:ti,ab OR glioma*:ti,ab)	243.261
3	#1 OR #2	266.041
4	[mh ^"Proton Therapy"]	123
5	(protontherap*:ti OR radiotherap*:ti NEAR/3 proton*:ti) OR ((proton*:ti OR had-ron*:ti) NEAR/3 (therap*:ti OR treat*:ti OR radiation:ti OR irradiation:ti)) OR hadron-therap*:ti)	530
6	#4 OR #5	568
7	#3 AND #6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2012 and Dec 2023, in Trials	347

Tabla 47. Estrategia de búsqueda en Web of Science.

#	Búsqueda	Resultados
1	TS=(neoplasm\$ OR cancer\$ OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR carcinoma* OR leuk*emia OR sarcoma* OR glioma*)	4.816.689
2	TI=((protontherap* OR (radiotherap* NEAR/3 proton*) OR ((proton* OR hadron*) NEAR/3 (therap* OR treat* OR radiation OR irradiation)) OR hadrontherap*))	14.219
3	#2 AND #1 AND PY=(2012-2023) AND LA=(English OR Spanish) NOT DT=(Editorial Material OR Letter OR Meeting Abstract OR Meeting Summary)	2.789

Aspectos económicos

Tabla 48. Estrategia de búsqueda en Ovid MEDLINE(R)

And Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily

#	Búsqueda	Resultados
1	exp Neoplasms/	3.930.457
2	(neoplasm? or cancer? or tumor* or tumour* or metastas* or carcinoma* or leuk*emia or sarcoma* or glioma*).ab,ti.	4.080.349
3	1 or 2	5.145.890
4	Proton Therapy/	5.436
5	(protontherap* or (radiotherap* adj3 proton*) or ((proton* or hadron*) adj3 (therap* or treat* or radiation or irradiation)) or hadrontherap*).ti.	6.312
6	4 or 5	8.311
7	3 and 6	5.531
8	animals/ not humans/	514.763
9	7 not 8	5.412
10	limit 9 to (yr="2012 -Current" and (english or spanish))	4.138
11	(comment or congress or editorial or letter).pt.	2.296.999
12	10 not 11	3.933
13	Economics/	27.523
14	exp "Costs and Cost Analysis"/	268.577
15	Economics, Nursing/	4.013
16	Economics, Medical/	9.267
17	Economics, Pharmaceutical/	3.125
18	exp Economics, Hospital/	25.796
19	exp "Fees and Charges"/	31.455
20	exp Budgets/	14.192
21	budget*.ti,ab,kf.	37.340
22	(economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances financed).ti,kf	291.033
23	(economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances financed).ab. /f eq=2	398.211
24	(cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or analy* or outcome o out-comes)).ab,kf.	219.606
25	(value adj2 (money or monetary)).ti,ab,kf.	3.152
26	exp models, economic/	16.262

Tabla 48. Estrategia de búsqueda en Ovid MEDLINE(R)
And Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily

#	Búsqueda	Resultados
27	economic model*.ab,kf.	4.379
28	markov chains/	16.086
29	markov.ti,ab,kf.	30.253
30	monte carlo method/	32.651
31	monte carlo.ti,ab,kf.	62.126
32	exp Decision Theory/	13.556
33	(decision* adj2 (tree* or analy* or model*)).ti,ab,kf.	40.997
34	or/13-33	929.163
35	12 and 34	611

Tabla 49. Estrategia de búsqueda en Embase

#	Búsqueda	Resultados
1	'neoplasm'/exp	6.197.255
2	neoplasm\$:ab,ti OR cancer\$:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR metas-tas*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR leuk\$emia:ab,ti OR sarcoma*:ab,ti OR glioma*:ab,ti	5.600.484
3	#1 OR #2	7.225.209
4	'proton therapy'/de	13.301
5	protontherap*:ti OR ((radiotherap* NEAR/3 proton*):ti) OR (((proton* OR hadron*) NEAR/3 (therap* OR treat* OR radiation OR irradiation)):ti) OR hadrontherap*:ti	10.21
6	#4 OR #5	16.676
7	#3 AND #6	12.421
8	'animal'/de NOT 'human'/de	1.599.574
9	#7 NOT #8	12.38
10	#9 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2012-2023]/py	5.859
11	'economics'/de OR 'cost'/de OR 'health economics'/exp OR 'budget'/de	1.270.549
12	budget:ti,ab,kw	35.812
13	economic*:ti,ab,kw OR cost:ti,ab,kw OR costs:ti,ab,kw OR costly:ti,ab,kw OR cost-ing:ti,ab,kw OR price:ti,ab,kw OR prices:ti,ab,kw OR pricing:ti,ab,kw OR pharmaco-economic*:ti,ab,kw OR 'pharmaco economic*':ti,ab,kw OR expenditure:ti,ab,kw OR expenditures:ti,ab,kw OR expense:ti,ab,kw OR expenses:ti,ab,kw OR finan-cial:ti,ab,kw O finance:ti,ab,kw OR finances:ti,ab,kw OR financed:ti,ab	1.633.865
14	(cost* NEAR/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* O outcome OR outcomes)):ab,kw	301.614

Tabla 49. Estrategia de búsqueda en Embase (continuación).

#	Búsqueda	Resultados
15	(value NEAR/2 (money OR monetary)):ti,ab,kw	4.245
16	'statistical model'/de OR 'economic model'/exp OR 'probability'/de OR 'monte carlo method'/de OR 'markov chain'/exp OR 'decision theory'/de OR 'decision tree'/de	401.446
17	markov:ti,ab,kw	39.486
18	'monte carlo':ti,ab,kw	65.381
19	(decision NEAR/2 (tree* OR analy* OR model*)):ti,ab,kw	52.886
20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2.778.177
21	#10 AND #20	988

Tabla 50. Estrategia de búsqueda en Cochrane database

#	Búsqueda	Resultados
1	[mh Neoplasms]	123.386
2	(neoplasm?:ti,ab OR cancer?:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR metas-tas*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR leuk*emia:ti,ab OR sarcoma*:ti,ab OR glioma*:ti,ab)	244.856
3	#1 OR #2	268.609
4	[mh ^"Proton Therapy"]	125
5	(protontherap*:ti OR radiotherap*:ti NEAR/3 proton*:ti) OR ((proton*:ti OR had-ron*:ti) NEAR/3 (therap*:ti OR treat*:ti OR radiation:ti OR irradiation:ti)) OR hadron-therap*:ti)	527
6	#4 OR #5	561
7	#3 AND #6	363
8	[mh ^animals] NOT [mh ^humans]	3.686
9	#7 NOT #8 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to present	344
10	[mh ^Economics]	59
11	[mh "Costs and Cost Analysis"]	16.399
12	[mh ^"Economics, Nursing"]	14
13	[mh ^"Economics, Medical"]	35
14	[mh ^"Economics, Pharmaceutical"]	138
15	[mh "Economics, Hospital"]	924
16	[mh "Fees and Charges"]	345
17	[mh Budgets]	65

Tabla 50. Estrategia de búsqueda en Cochrane database (continuación).

#	Búsqueda	Resultados
18	economic*:ti,ab,kw OR cost:ti,ab,kw OR costs:ti,ab,kw OR costly:ti,ab,kw OR cost-ing:ti,ab,kw OR price:ti,ab,kw OR prices:ti,ab,kw OR pricing:ti,ab,kw OR pharmaco-economic*:ti,ab,kw OR pharmaco-economic*:ti,ab,kw OR expenditure:ti,ab,kw OR expenditures:ti,ab,kw OR expense:ti,ab,kw OR expenses:ti,ab,kw OR finan-cial:ti,ab,kw O finance:ti,ab,kw OR finances:ti,ab,kw OR financed:ti,ab	119.053
19	(cost*:ab,kw NEAR/2 (effective*:ab,kw OR utilit*:ab,kw OR benefit*:ab,k OR minimi*:ab,kw OR analy*:ab,kw OR outcome:ab,kw OR outcomes:ab,kw))	42.485
20	(value:ti,ab,kw NEAR/2 (money:ti,ab,kw OR monetary:ti,ab,kw))	388
21	[mh "models, economic"]	679
22	(economic NEXT model*):ti,kw	135
23	[mh ^"markov chains"]	578
24	markov:ti,ab,kw	1.965
25	[mh ^"monte carlo method"]	389
26	monte carlo:ti,ab,kw	1.195
27	[mh "Decision Theory"]	334
28	(decision*:ti,ab,kw NEAR/2 (tree*:ti,ab,kw OR analy*:ti,ab,kw OR model*:ti,ab,kw))	3.442
29	(OR #10-#28)	122.152
30	#9 and #29	47

Tabla 51. Estrategia de búsqueda en Web of Science

#	Búsqueda	Resultados
1	TS=(neoplasm\$ OR cancer\$ OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR carcinoma* OR leuk*emia OR sarcoma* OR glioma*)	5.058.210
2	TI=((protontherap* OR (radiotherap* NEAR/3 proton*) OR ((proton* OR hadron*) NEAR/3 (therap* OR treat* OR radiation OR irradiation)) OR hadrontherap*))	14.839
3	#2 AND #1 AND PY=(2012-2023) AND LA=(English OR Spanish) NOT DT=(Editorial Material OR Letter OR Meeting Abstract OR Meeting Summary)	3.195
4	TS=(budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for mo OR "monetary value*" OR "economic model*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*")	4.042.866
5	#3 AND #4	633

Tabla 52. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos

#	Búsqueda	Resultados
1	(title:(neoplasm* OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR carcinoma* OR leukemia OR leukaemia OR sarcoma* OR glioma*) AND ((protontherap* OR (radiotherap* AND proton*) OR ((proton* OR hadron*) AND (therap* OR treat* OR radiation OR irradiation)) OR hadrontherap*)) AND (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for mo OR "monetary value*" OR "economic model*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*")) OR ab-stract:(neoplasm* OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR carcinoma* OR leukemia OR leukaemia OR sarcoma* OR glioma*) AND ((protontherap* OR (radiotherap* AND proton*) OR ((proton* OR hadron*) AND (therap* OR treat* OR radiation OR irradiation)) OR hadrontherap*)) AND (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for money "monetary value*" OR "economic model*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*"))	100

Tabla 53. Estrategia de búsqueda en INAHTA Database

#	Búsqueda	Resultados
1	(neoplasm* OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR carcinoma* OR leukemia OR leukaemia OR sarcoma* OR glioma*) AND ((protontherap* OR (radiotherap* AND proton*) OR ((proton* OR hadron*) AND (therap* OR treat* OR radiation OR irradiation)) OR hadrontherap*)) AND (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financia OR finance OR finances OR financed OR "value for money" OR "monet value*" OR "economic model*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*"))	15

ANEXO 2. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/ efectividad clínicas

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínica

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Excluidos por población (P)			
Aibe 2018	Aibe N, Demizu Y, Sulaiman NS, Matsuo Y, Mima M, Nagano F, Terashima K, Tokumaru S, Hayakawa T, Suga M, Daimon T, Suzuki G, Hideya Y, Yamada K, Sasaki R, Fuwa N, Okimoto T. Outcomes of Patients With Primary Sacral Chordoma Treated With Definitive Proton Beam Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2018 Mar 15;100(4):972-979. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.263. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29485077.	P	Cáncer con indicación ya aprobada
Antonini 2017	Antonini TN, Ris MD, Grosshans DR, Mahajan A, Okcu MF, Chintagumpala M, Paulino A, Child AE, Orobio J, Stancel HH, Kahalley LS. Attention, processing speed, and executive functioning in pediatric brain tumor survivors treated with proton beam radiation therapy. <i>Radiother Oncol</i> . 2017 Jul;124(1):89-97. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.010. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28655455; PMCID: PMC5546418.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Baba 2021	Baba K, Mizumoto M, Oshiro Y, Shimizu S, Nakamura M, Hiroshima Y, Izumi T, Saito T, Numajiri H, Nakai K, Ishikawa H, Okumura T, Maruo K, Sakurai H. An Analysis of Vertebral Body Growth after Proton Beam Therapy for Pediatric Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Jan 19;13(2):349. doi: 10.3390/cancers13020349. PMID: 33477867; PMCID: PMC7832908.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Banfield 202	Banfield J, Ioakeim-Ioannidou M, Goldberg S, Ahmed S, Schwab JH, Cote GM, Choy E, Shin JH, Hornicek FJ, Liebsch NJ, Chen YE, MacDonald SM, DeLaney TF. Definitive high-dose, proton-based radiation for unresected mobile spine and sacral chordomas. <i>Radiother Oncol</i> . 2022 Jun;171:139-145. doi: 10.1016/j.radonc.2022.04.007. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35429502.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Bates 2020	Bates JE, Indelicato DJ, Morris CG, Rotondo RL, Bradley JA. Visual decline in pediatric survivors of brain tumors following radiotherapy. <i>Acta Oncol</i> . 2020 Oct;59(10):1257-1262. doi: 10.1080/0284186X.2020.1803500. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32762400.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Baumann 2019	Baumann BC, Lustig RA, Mazzoni S, Grady SM, O'Malley BW, Lee JYK, Newman JG, Schuster JM, Both S, Lin A, Dorsey JF, Alonso-Basanta M. A prospective clinical trial of proton therapy for chordoma and chondrosarcoma: Feasibility assessment. <i>J Surg Oncol</i> . 2019 Aug;120(2):200-205. doi: 10.1002/jso.25502. Epub 2019 May 20. PMID: 31111502.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Beddok 2021	Beddok A, Saint-Martin C, Mammar H, Feuvret L, Helfre S, Bolle S, Froelich S, Goudjil F, Zefkili S, Amessis M, Peurién D, Cornet S, Dendale R, Alapetite C, Calugaru V. High-dose proton therapy and tomotherapy for the treatment of sacral chordoma: a retrospective monocentric study. <i>Acta Oncol</i> . 2021 Feb;60(2):245-251. doi: 10.1080/0284186X.2020.1834140. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095672.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Belloq 2020	Belloq D, Roy P, Kodjikian L, Mathis T, Nguyen AM, Herault J, Rivoire M, Négrier S, Thariat J, Grange JD. 20-year assessment of metastatic latency and subsequent time to death after proton therapy for uveal melanomas. <i>Melanoma Res</i> . 2020 Jun;30(3):272-278. doi: 10.1097/CMR.0000000000000519. PMID: 30320630.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Bensoussan 2016	Bensoussan E, Thariat J, Maschi C, Delas J, Schouver ED, Hérault J, Baillif S, Caujolle JP. Outcomes After Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Patients. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2016 May;165:78-87. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.027. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26940166.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Bhattacharya 2021	Bhattacharya D, Chhabda S, Lakshmanan R, Tan R, Warne R, Benenati M, Michalski A, Aquilina K, Jacques T, Hargrave D, Chang YC, Gains J, Mankad K. Spectrum of neuroimaging findings post-proton beam therapy in a large pediatric cohort. <i>Childs Nerv Syst</i> . 2021 Feb;37(2):435-446. doi: 10.1007/s00381-020-04819-9. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32705327.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Boria 2018	Boria AJ, Uh J, Pirlepessov F, Stuckey JC, Axente M, Gargone MA, Hua CH. Interplay Effect of Target Motion and Pencil-Beam Scanning in Proton Therapy for Pediatric Patients. <i>Int J Part Ther</i> . 2018 Fall;5(2):1-10. doi: 10.14338/IJPT-17-00030.1. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30800718; PMCID: PMC6383772.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Bradley 2020	Bradley JA, Indelicato DJ, Uezono H, Morris CG, Sandler E, de Soto H, Mailhot Vega RB, Rotondo R. Patterns of Failure in Parameningeal Alveolar Rhabdomyosarcoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2020 Jun 1;107(2):325-333. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.035. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044412.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Buszek 2019	Buszek SM, Ludmir EB, Grosshans DR, McAleer MF, McGovern SL, Harrison DJ, Okcu MF, Chintagumpala MM, Mahajan A, Paulino AC. Patterns of failure and toxicity profile following proton beam therapy for pediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2019 Nov;66(11):e27952. doi: 10.1002/pbc.27952. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31397065.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Buszek 2021	Buszek SM, Ludmir EB, Grosshans DR, McAleer MF, McGovern SL, Harrison DJ, Okcu MF, Chintagumpala MM, Mahajan A, Paulino AC. Disease Control and Patterns of Failure After Proton Beam Therapy for Rhabdomyosarcoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2021 Mar 1;109(3):718-725. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.050. PMID: 33516439.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Casey 2019	Casey DL, Wexler LH, Wolden SL. Worse Outcomes for Head and Neck Rhabdomyosarcoma Secondary to Reduced-Dose Cyclophosphamide. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2019 Apr 1;103(5):1151-1157. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.049. Epub 2018 Nov 30. Erratum in: <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2020 Jan 1;106(1):223. PMID: 30508617; PMCID: PMC6441953.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Cassoux 2013	Cassoux N, Cayette S, Plancher C, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Asselain B, Sastre X, Couturier J, Arrufat S, Piperno-Neumann S, Dendale R, Lehoang P, Desjardins L. Choroidal melanoma: does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation? <i>Retina</i> . 2013 Jul-Aug;33(7):1441-7. doi: 10.1097/IAE.0b013e31827f65c8. PMID: 23514798.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Chhabra 2023	Chhabra AM, Rice SR, Holtzman A, Choi JI, Hasan S, Press RH, Chang J, Halasz L, Tsai HK, Wang CJ, Kabolizadeh P, Gondi V, Hartsell WF, Vora SA, Vargas CE, Simone CB 2nd. Clinical outcomes and toxicities of 100 patients treated with proton therapy for chordoma on the proton collaborative group prospective registry. <i>Radiother Oncol</i> . 2023 Jun;183:109551. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109551. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36813169.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Childs 2012	Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, Yeap BY, Adams J, MacDonald SM, Liebsch NJ, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2012 Feb 1;82(2):635-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.048. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21377294; PMCID: PMC3290917.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Doyen 2019	Doyen J, Jazmati D, Geismar D, Frisch S, Schleithoff SS, Vermeren X, Scheer M, Blase C, Tippelt S, Timmermann B. Outcome and Patterns of Relapse in Childhood Parameningeal Rhabdomyosarcoma Treated With Proton Beam Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2019 Dec 1;105(5):1043-1054. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.005. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31419513.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Fjaera 2022	Fjæra LF, Indelicato DJ, Handeland AH, Ytre-Hauge KS, Lassen-Ramshad Y, Muren LP, Stokkevåg CH. A case-control study of linear energy transfer and relative biological effectiveness related to symptomatic brainstem toxicity following pediatric proton therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2022 Oct;175:47-55. doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.022. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35917900.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Fukumitsu 2024	Fukumitsu N, Kubota H, Demizu Y, Suzuki T, Hasegawa D, Kosaka Y, Kawamura A, Soejima T. Comparison of passive-scattered and intensity-modulated proton beam therapy of craniospinal irradiation with proton beams for pediatric and young adult patients with brain tumors. <i>Jpn J Radiol.</i> 2024 Feb;42(2):182-189. doi: 10.1007/s11604-023-01499-8. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37874526; PMCID: PMC10811119.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Fukushima 2015	Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Kobayashi C, Oshiro Y, Mizumoto M, Hoshino N, Gotoh C, Urita Y, Komuro H, Kaneko M, Sekido N, Masumoto K, Sakurai H, Sumazaki R. Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. <i>Rep Pract Oncol Radiother.</i> 2015 May-Jun;20(3):217-22. doi: 10.1016/j.rpor.2014.12.003. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25949226; PMCID: PMC4418582.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Fung 2018	Fung V, Calugaru V, Bolle S, Mammar H, Alapetite C, Maingon P, De Marzi L, Froelich S, Habrand JL, Dendale R, Noël G, Feuvret L. Proton beam therapy for skull base chordomas in 106 patients: A dose adaptive radiation protocol. <i>Radiother Oncol.</i> 2018 Aug;128(2):198-202. doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.017. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29310903.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Gillam 2023	Gillam M, Fenech GA, Chadwick O, Nairn J, Chadha V, Connolly J, Cram O, Kincaid W, Cauchi P. When Is the Optimum Radiological Response to Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma? <i>Ocul Oncol Pathol.</i> 2023 Dec;9(5-6):130-137. doi: 10.1159/000533308. Epub 2023 Aug 2. PMID: 38089179; PMCID: PMC10712970.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Gaikwad 2022	Gaikwad U, Noufal MP, Sylvia J, Reddy AK, Panda PK, Chilukuri S, Sharma D, Jalali R. Encouraging early outcomes with image guided pencil beam proton therapy for cranio-spinal irradiation: first report from India. <i>Radiat Oncol.</i> 2022 Jun 30;17(1):115. doi: 10.1186/s13014-022-02085-4. PMID: 35773667; PMCID: PMC9248189.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Gollrad 2023	Gollrad J, Böker A, Vitzthum S, Besserer A, Heufelder J, Gauger U, Böhmer D, Budach V, Zeitz O, Jousen AM. Proton Therapy for 166 Patients with Iris Melanoma: Side Effects and Oncologic Outcomes. <i>Ophthalmol Retina.</i> 2023 Mar;7(3):266-274. doi: 10.1016/j.oret.2022.08.026. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36087876.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Gordon 2021	Gordon K, Gulidov I, Koryakin S, Smyk D, Makeenkova T, Gogolin D, Lepilina O, Golovanova O, Semenov A, Dujenko S, Medvedeva K, Mardynsky Y. Proton therapy with a fixed beamline for skull-base chordomas and chondrosarcomas: outcomes and toxicity. <i>Radiat Oncol.</i> 2021 Dec 20;16(1):238. doi: 10.1186/s13014-021-01961-9. PMID: 34930352; PMCID: PMC8686536.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Greenberger 2014	Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, MacDonald SM, Jones RM, Butler WE, Huang MS, Marcus KJ, Oberg JA, Tarbell NJ, Yock TI. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2014 Aug 1;89(5):1060-1068. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25035209.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Gross 2019	Gross JP, Powell S, Zelko F, Hartsell W, Goldman S, Fangusaro J, Lulla RR, Smiley NP, Chang JH, Gondi V. Improved neuropsychological outcomes following proton therapy relative to X-ray therapy for pediatric brain tumor patients. <i>Neuro On-col.</i> 2019 Jul 11;21(7):934-943. doi: 10.1093/neuonc/noz070. PMID: 30997512; PMCID: PMC6620628.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Grosshans 2014	Grosshans DR, Zhu XR, Melancon A, Allen PK, Poenisch F, Palmer M, McAleer MF, McGovern SL, Gillin M, DeMonte F, Chang EL, Brown PD, Mahajan A. Spot scanning proton therapy for malignancies of the base of skull: treatment planning, acute toxicities, and preliminary clinical outcomes. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2014 Nov 1;90(3):540-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.005. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25304948.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Guan 2019	Guan X, Gao J, Hu J, Hu W, Yang J, Qiu X, Hu C, Kong L, Lu JJ. The preliminary results of proton and carbon ion therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and cervical spine. <i>Radiat Oncol.</i> 2019 Nov 21;14(1):206. doi: 10.1186/s13014-019-1407-9. PMID: 31752953; PMCID: PMC6869181.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Hall 2018	Hall MD, Bradley JA, Rotondo RL, Hanel R, Shah C, Morris CG, Aldana PR, Indelicato DJ. Risk of Radiation Vasculopathy and Stroke in Pediatric Patients Treated With Proton Therapy for Brain and Skull Base Tumors. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018 Jul 15;101(4):854-859. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.027. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29730064.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Hauzinger 2021	Hauzinger JA, Blatsios G, Haas G, Zehetner C, Velez-Escola L, Nowosielski Y, Seifarth C, Rauchegger T, Haider B, Bechrakis NE. Proton beam radiation for iris melanoma: case series and review of literature. <i>BMJ Open Ophthalmol.</i> 2021 Dec 23;6(1):e000683. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000683. PMID: 35018306; PMCID: PMC8705205.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Hayashi 2016	Hayashi Y, Mizumoto M, Akutsu H, Takano S, Matsumura A, Okumura T, Kawabe T, Zenkoh J, Sakurai H, Tsuboi K. Hyperfractionated high-dose proton beam radiotherapy for clival chordomas after surgical removal. <i>Br J Radiol.</i> 2016 Jul;89(1063):20151051. doi: 10.1259/bjr.20151051. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27097665; PMCID: PMC5257313.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Holtzman 2019	Holtzman AL, Rotondo RL, Rutenberg MS, Indelicato DJ, Mercado CE, Rao D, Tavanaiepour D, Morris CG, Louis D, Flampouri S, Mendenhall WM. Proton therapy for skull-base chondrosarcoma, a single-institution outcomes study. <i>J Neurooncol.</i> 2019 May;142(3):557-563. doi: 10.1007/s11060-019-03129-8. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30827010.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Holtzman 2021	Holtzman AL, Rotondo RL, Rutenberg MS, Indelicato DJ, De Leo A, Rao D, Patel J, Morris CG, Mendenhall WM. Clinical Outcomes Following Dose-Escalated Proton Therapy for Skull-Base Chordoma. <i>Int J Part Ther.</i> 2021 Jun 25;8(1):179-188. doi: 10.14338/IJPT-20-00066.1. PMID: 34285945; PMCID: PMC8270096.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Holtzman 2022	Holtzman AL, Rutenberg MS, De Leo AN, Rao D, Patel J, Morris CG, Indelicato DJ, Mendenhall WM. The incidence of brainstem toxicity following high-dose conformal proton therapy for adult skull-base malignancies. <i>Acta Oncol.</i> 2022 Aug;61(8):1026-1031. doi: 10.1080/0284186X.2022.2101900. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35897132.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Hong 2023 A	Hong S, Laack N, Mahajan A, Choby G, O'Brien E, Stokken J, Janus J, Van Gompel JJ. Analysis of Early Outcomes of Pencil Beam Proton Therapy Compared with Passive Scattering Proton Therapy for Clival Chordoma. <i>World Neurosurg.</i> 2023 Mar;171:e644-e653. doi: 10.1016/j.wneu.2022.12.081. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36563848.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Hosaka 2020	Hosaka S, Fukushima H, Nakao T, Suzuki R, Yamaki Y, Tanaka K, Saito T, Mizumoto M, Sakurai H, Fukushima T, Takada H. Patient Transfer to Receive Proton Beam Therapy During Intensive Multimodal Therapy is Safe and Feasible for Patients With Newly Diagnosed High-risk Neuroblastoma. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2020 Jan;42(1):e18-e24. doi: 10.1097/MPH.0000000000001570. PMID: 31449498.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Iannalfi 202	Iannalfi A, D'Ippolito E, Riva G, Molinelli S, Gandini S, Viselner G, Fio e MR, Viscioni B, Vitolo V, Bonora M, Ronchi S, Petrucci R, Barcellini A, Mirandola A, Russo S, Vai A, Mastella E, Magro G, Maestri D, Ciocca M, Preda L, Valvo F, Orecchia R. Proton and carbon ion radiotherapy in skull base chordomas: a prospective study based on a dual particle and a patient-customized treatment strategy. <i>Neuro Oncol.</i> 2020 Sep 29;22(9):1348-1358. doi: 10.1093/neuonc/noaa067. Erratum in: <i>Neuro Oncol.</i> 2022 Aug 1;24(8):1402-1403. PMID: 32193546; PMCID: PMC7523440.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Indelicato 2014	Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, Bradley JA, Morris CG, Aldana PR, Sandler E, Mendenhall NP. Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. <i>Acta Oncol.</i> 2014 Oct;53(10):1298-304. doi: 10.3109/0284186X.2014.957414. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25279957.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Indelicato 2016	Indelicato DJ, Rotondo RL, Begosh-Mayne D, Scarborough MT, Gibbs CP, Morris CG, Mendenhall WM. A Prospective Outcomes Study of Proton Therapy for Chordomas and Chondrosarcomas of the Spine. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2016 May 1;95(1):297-303. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.057. PMID: 27084648.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Indelicato 2017	Indelicato DJ, Bradley JA, Sandler ES, Aldana PR, Sapp A, Gains JE, Crellin A, Rotondo RL. Clinical outcomes following proton therapy for children with central nervous system tumors referred overseas. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2017 Dec;64(12). doi: 10.1002/pbc.26654. Epub 2017 May 24. PMID: 28544746.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Indelicato 2019	Indelicato DJ, Rotondo RL, Mailhot Vega RB, Uezono H, Bradfield S, Agarwal , Hol ML, Bradley JA. 45 GyRBE for group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma. <i>Acta Oncol.</i> 2019 Oct;58(10):1404-1409. doi: 10.1080/0284186X.2019.1627412. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31530120.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Indelicato 2019	Indelicato DJ, Rotondo RL, Uezono H, Sandler ES, Aldana PR, Ranalli NJ, Beier AD, Morris CG, Bradley JA. Outcomes Following Proton Therapy for Pediatric Low-Grade Glioma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2019 May 1;104(1):149-156. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.01.078. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30684665.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Indelicato 2020	Indelicato DJ, Rotondo RL, Krasin MJ, Mailhot Vega RB, Uezono H, Bradfield S, Agarwal , Morris CG, Bradley JA. Outcomes Following Proton Therapy for Group III Pelvic Rhabdomyosarcoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2020 Apr 1;106(5):968-976. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.036. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31987977.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Indelicato 2021	Indelicato DJ, Bates JE, Mailhot Vega RB, Rotondo RL, Hoppe BS, Morris CG, Looi WS, Sandler ES, Aldana PR, Bradley JA. Second tumor risk in children treated with proton therapy. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2021 Jul;68(7):e28941. doi: 10.1002/pbc.28941. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33565257.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Jung 2020	Jung SK, Park YH, Shin DH, Kim HS, Jung JH, Kim TH, Moon SH. Visual outcomes of proton beam therapy for choroidal melanoma at a single institute in the Republic of Korea. <i>PLoS One.</i> 2020 Dec 2;15(12):e0242966. doi: 10.1371/journal.pone.0242966. PMID: 33264363; PMCID: PMC7710050.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Kahalley 2019	Kahalley LS, Douglas Ris M, Mahajan A, Fatih Okcu M, Chintagumpala M, Paulino AC, Whitehead WE, Minard CG, Stancel HH, Orobio J, Xue JJ, Warren EA, Grosshans DR. Prospective, longitudinal comparison of neurocognitive change in pediatric brain tumor patients treated with proton radiotherapy versus surgery only. <i>Neuro Oncol.</i> 2019 Jun 10;21(6):809-818. doi: 10.1093/neuonc/noz041. PMID: 30753584; PMCID: PMC6558072.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Kamran 2014	Kamran SC, Collier JM, Lane AM, Kim I, Niemierko A, Chen YL, MacDonald SM, Munzenrider JE, Gragoudas E, Shih HA. Outcomes of proton therapy for the treatment of uveal metastases. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2014 Dec 1;90(5):1044-50. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.003. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25442038.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Kim 2018	Kim TW, Choi E, Park J, Shin DH, Jung SK, Seok S, Cho KH, Kim JY, Kim DY, Kim TH, Suh YK, Kim YJ, Moon SH. Clinical Outcomes of Proton Beam Therapy for Choroidal Melanoma at a Single Institute in Korea. <i>Cancer Res Treat</i> . 2018 Apr;50(2):335-344. doi: 10.4143/crt.2017.070. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28421723; PMCID: PMC5912133.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Kountouri 2020	Kountouri M, Pica A, Walser M, Albertini F, Bolsi A, Kliebsch U, Bachtiary B, Combescure C, Lomax AJ, Schneider R, Weber DC. Radiation-induced optic neuropathy after pencil beam scanning proton therapy for skull-base and head and neck tumours. <i>Br J Radiol</i> . 2020 Mar;93(1107):20190028. doi: 10.1259/bjr.20190028. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31322969; PMCID: PMC7066972.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Konstantinidis 2014	Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, Damato B. Transscleral local resection of toxic choroidal melanoma after proton beam radiotherapy. <i>Br J Ophthalmol</i> . 2014 Jun;98(6):775-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304501. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24568869.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Kralik 2015	Kralik SF, Ho CY, Finke W, Buchsbaum JC, Haskins CP, Shih CS. Radiation Necrosis in Pediatric Patients with Brain Tumors Treated with Proton Radiotherapy. <i>AJNR Am J Neuroradiol</i> . 2015 Aug;36(8):1572-8. doi: 10.3174/ajnr.A4333. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26138138; PMCID: PMC7964686.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Kralik 2018	Kralik SF, Mereniuk TR, Grignon L, Shih CS, Ho CY, Finke W, Coleman PW, Watson GA, Buchsbaum JC. Radiation-Induced Cerebral Microbleeds in Pediatric Patients With Brain Tumors Treated With Proton Radiation Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2018 Dec 1;102(5):1465-1471. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.2016. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30092336.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Krishna 2016	Krishna Y, Kalirai H, Thornton S, Damato BE, Heimann H, Coupland SE. Genetic findings in treatment-naïve and proton-beam-radiated iris melanomas. <i>Br J Ophthalmol</i> . 2016 Jul;100(7):1012-1016. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308301. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27098748.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Kuhlthau 2012	Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, Rivera Morales D, Delahaye J, Hill KS, Ebb D, Abrams AN, Macdonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Jun 10;30(17):2079-86. doi: 10.1200/JCO.2011.37.0577. Epub 2012 May 7. PMID: 22565004; PMCID: PMC3397695.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Ladra 2014	Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, Grosshans D, Szymonifka J, Khan F, Moteabbed M, Friedmann AM, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. <i>Radiother Oncol</i> . 2014 Oct;113(1):77-83. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.033. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25443861; PMCID: PMC4298831.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Ladra 2014	Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, Friedmann AM, Yong Yeap B, Goebel CP, MacDonald SM, Grosshans DR, Rodriguez-Galindo C, Marcus KJ, Tarbell NJ, Yock TI. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2014 Nov 20;32(33):3762-70. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1548. Epub 2014 Oct 20. Erratum in: <i>J Clin Oncol</i> . 2015 Jan 10;33(2):228. PMID: 25332253; PMCID: PMC4226806.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Ladra 2015	Ladra MM, Mandeville HC, Niemierko A, Padera TP, Friedmann AM, MacDonald SM, Ebb D, Chen YL, Tarbell NJ, Yock TI. Local failure in parameningeal rhabdomyosarcoma correlates with poor response to induction chemotherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2015 Jun 1;92(2):358-67. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.049. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25864172; PMCID: PMC5479480.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Leblanc 2019	Leblanc A, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Dendale R, Cassoux N. Diffuse Iris Melanoma: Conservative Treatment with Proton Beam Therapy after Limbal Stem Cell Preservation or Enucleation? <i>Ocul Oncol Pathol.</i> 2019 Oct;5(6):396-401. doi: 10.1159/000496847. Epub 2019 Mar 20. PMID: 31768362; PMCID: PMC6873101.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Leiser 2016	Leiser D, Calaminus G, Malyapa R, Bojaxhiu B, Albertini F, Kliebsch U, Mikroutsikos L, Morach P, Bolsi A, Walser M, Timmermann B, Lomax T, Schneider R, Weber DC. Tumour control and Quality of Life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2016 Jul;120(1):163-8. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.013. Epub 2016 May 28. PMID: 27247053.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Lin 2020	Lin MH, Yang M, Dougherty J, Tasson A, Zhang Y, Mohamad O, Dan T, Yan Y, Gu X, Timmerman R, Laack N, Beltran C. Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors using Robotic Radiation Delivery System and Intensity Modulated Proton Therapy. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2020 May-Jun;10(3):e173-e182. doi: 10.1016/j.ppro.2019.09.008. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31542454.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Lin 2023	Lin S, Wang X, Van Rossum P, Chu Y, Hobbs B, Mohan R. Severe Lymphopenia During Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer: comprehensive Analysis of Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy versus Intensity-Modulated Radiation Therapy. <i>American journal of clinical oncology: cancer clinical trials.</i> 46(6):s19	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Ludmir 2018	Ludmir EB, Paulino AC, Grosshans DR, McAleer MF, McGovern SL, Huh WW, Okcu MF, Harrell LM, Mahajan A. Regional Nodal Control for Head and Neck Alveolar Rhabdomyosarcoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018 May 1;101(1):169-176. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.052. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29477293.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Ludmir 2019	Ludmir EB, Grosshans DR, McAleer MF, McGovern SL, Harrison DJ, Okcu MF, Chintagumpala MM, Mahajan A, Paulino AC. Patterns of failure following proton beam therapy for head and neck rhabdomyosarcoma. <i>Radiother Oncol.</i> 2019 May;134:143-150. doi: 10.1016/j.radonc.2019.02.002. Epub 2019 Feb 14. PMID: 31005208.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Ludmir 2019	Ludmir EB, Mahajan A, Paulino AC, Jones JY, Ketonen LM, Su JM, Grosshans DR, McAleer MF, McGovern SL, Lassen-Ramshad YA, Adesina AM, Dauser RC, Weinberg JS, Chintagumpala MM. Increased risk of pseudoprogression among pediatric low-grade glioma patients treated with proton versus photon radiotherapy. <i>Neuro Oncol.</i> 2019 May 6;21(5):686-695. doi: 10.1093/neuonc/noz042. PMID: 30753704; PMCID: PMC6502497.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Mattke 2018	Mattke M, Vogt K, Bougattf N, Welzel T, Oelmann-Avendano J, Hauswald H, Jensen A, Ellerbrock M, Jäkel O, Haberer T, Herfarth K, Debus J, Uhl M. High control rates of proton- and carbon-ion-beam treatment with intensity-modulated active raster scanning in 101 patients with skull base chondrosarcoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center. <i>Cancer.</i> 2018 May 1;124(9):2036-2044. doi: 10.1002/cncr.31298. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29469932.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Mattke 2023	Mattke M, Ohlinger M, Bougattf N, Harrabi S, Wolf R, Seidensaal K, Welzel T, Röder F, Gerum S, Ellerbrock M, Jäkel O, Haberer T, Herfarth K, Uhl M, Debus J. Proton and carbon ion beam treatment with active raster scanning method in 147 patients with skull base chordoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center-a single-center experience. <i>Strahlenther Onkol.</i> 2023 Feb;199(2):160-168. doi: 10.1007/s00066-022-02002-4. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36149438; PMCID: PMC9876873.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
McDonald 2013	McDonald MW, Linton OR, Shah MV. Proton therapy for re-irradiation of progressive or recurrent chordoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2013 Dec 1;87(5):1107-14. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.038. PMID: 24267972.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Mima 2014	Mima M, Demizu Y, Jin D, Hashimoto N, Takagi M, Terashima K, Fujii O, Niwa Y, Akagi T, Daimon T, Hishikawa Y, Abe M, Murakami M, Sasaki R, Fuwa N. Particle therapy using carbon ions or protons as a definitive therapy for patients with primary sacral chordoma. <i>Br J Radiol.</i> 2014 Jan;87(1033):20130512. doi: 10.1259/bjr.20130512. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24288399; PMCID: PMC3898974.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Mishra 2020	Mishra KK, Scholey JE, Daftari IK, Afshar A, Tsai T, Park S, Quivey JM, Char DH. Oral isotretinoin and topical retinoid use in a series of young patients with ocular melanoma. <i>Am J Ophthalmol Case Rep.</i> 2020 Jun 22;19:100787. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100787. PMID: 32760850; PMCID: PMC7390773.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Mizumoto 2015	Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, Miyamoto T, Okumura T, Fukushima T, Fukushima H, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2015 Feb;114(2):245-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.007. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25620062.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Mizumoto 2016	Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric malignancies: a retrospective observational multicenter study in Japan. <i>Cancer Med.</i> 2016 Jul;5(7):1519-25. doi: 10.1002/cam4.743. Epub 2016 May 11. PMID: 27165972; PMCID: PMC4867672.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Mizumoto 2018	Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Sakurai H. Preliminary results of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma: a multi-institutional study in Japan. <i>Cancer Med.</i> 2018 May;7(5):1870-1874. doi: 10.1002/cam4.1464. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29605967; PMCID: PMC5943484.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Mokhtech 2018	Mokhtech M, Rotondo RL, Bradley JA, Sandler ES, Nanda R, Logie N, Aldana PR, Morris CG, Indelicato DJ. Early outcomes and patterns of failure following proton therapy for nonmetastatic intracranial nongerminomatous germ cell tumors. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2018 Jun;65(6):e26997. doi: 10.1002/pbc.26997. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29380526.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Moskvin 2014	Moskvin V, Lasley FD, Ray GL, Gautam AS, Cheng CW, Das IJ, Buchsbaum JC. Acute skin toxicity associated with proton beam therapy in spine and brain patients. <i>Journal of Radiation Oncology.</i> 2014 Jun;3:195-203.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Muroi 2020	Muroi A, Mizumoto M, Ishikawa E, Ihara S, Fukushima H, Tsurubuchi T, Sakurai H, Matsumura A. Proton therapy for newly diagnosed pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. <i>Childs Nerv Syst.</i> 2020 Mar;36(3):507-512. doi: 10.1007/s00381-019-04420-9. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31728705.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Nhari 2023	Nhari M, Thariat J, Kodjikian L, Chacun S, Nguyen AM, Rosier L, Herault J, Salleron J, Mathis T. Visual outcomes of macular melanocytic lesions after early or delayed proton beam therapy. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.</i> 2023 Jul;261(7):2049-2059. doi: 10.1007/s00417-023-05981-x. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36729331.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Orecchia 2014	Orecchia R, Vitolo V, Fiore MR, Fossati P, Iannalfi A, Viscioni B, Srivastava A, uan J, Ciocca M, Molinelli S, Mirandola A, Vilches G, Mairani A, Tagaste B, Riboldi M, Fontana G, Baroni G, Rossi S, Krengli M. Proton beam radiotherapy: report of the first ten patients treated at the "Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO)" for skull base and spine tumours. <i>Radiol Med.</i> 2014 Apr;119(4):277-82. doi: 10.1007/s11547-013-0345-0. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24337759.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Orukari 2022	Orukari I, Perkins S, Zhao T, Huang J, Caruthers DF, Duriseti S. Brainstem Toxicity in Pediatric Patients Treated with Protons Using a Single-vault Synchrocyclotron System. <i>Int J Part Ther.</i> 2022 Jun 3;9(1):12-17. doi: 10.14338/IJPT-22-00008.1. PMID: 35774490; PMCID: PMC9238130.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Papakostas 2017	Papakostas TD, Lane AM, Morrison M, Gragoudas ES, Kim IK. Long-term Outcomes After Proton Beam Irradiation in Patients With Large Choroidal Melanomas. JAMA Ophthalmol. 2017 Nov 1;135(11):1191-1196. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3805. PMID: 29049518; PMCID: PMC5710395.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Parekh 2021	Parekh AD, Indelicato DJ, Vega RBM, Rotondo RL, Morris CG, Bradfield S, Bradley JA. Proton radiotherapy for infant rhabdomyosarcoma: Rethinking young age as an adverse prognostic factor. Radiother Oncol. 2021 Oct;163:215-220. doi: 10.1016/j.radonc.2021.05.017. Epub 2021 May 21. PMID: 34023329.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Parzen 2021	Parzen JS, Li X, Zheng W, Ding X, Kabolizadeh P. Proton Therapy for Skull-Base Chordomas and Chondrosarcomas: Initial Results From the Beaumont Proton Therapy Center. Cureus. 2021 May 27;13(5):e15278. doi: 10.7759/cureus.15278. PMID: 34194880; PMCID: PMC8235689.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Peters 2022	Peters S, Frisch S, Stock A, Merta J, Bäumer C, Blase C, Schuermann E, Tippelt S, Bison B, Frühwald M, Rutkowski S, Fleischhack G, Timmermann B. Proton Beam Therapy for Pediatric Tumors of the Central Nervous System-Experiences of Clinical Outcome and Feasibility from the KiProReg Study. Cancers (Basel). 2022 Nov 28;14(23):5863. doi: 10.3390/cancers14235863. PMID: 36497345; PMCID: PMC9737072.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Pica 2023	Pica A, Weber DC, Schweizer C, Chaouch A, Zografos L, Schalenbourg A. Clinical Outcomes in AYAs (Adolescents and Young Adults) Treated with Proton Therapy for Uveal Melanoma: A Comparative Matching Study with Elder Adults. Cancers (Basel). 2023 Sep 20;15(18):4652. doi: 10.3390/cancers15184652. PMID: 37760619; PMCID: PMC10526519.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Pulsifer 2015	Pulsifer MB, Sethi RV, Kuhlthau KA, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. Early cognitive outcomes following proton radiation in pediatric patients with brain and central nervous system tumors. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2015 Oct 1;93(2):400-7.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Quhill 2023	Quhill H, Jefferis JM, Rennie IG, Salvi SM, Gavin A, Fitzpatrick D, Savage G, Curragh D, Rundle P. Incidence and survival of uveal melanoma in Northern Ireland: how incomplete data can skew results in rare cancers. Eye (Lond). 2023 Aug;37(12):2454-2460. doi: 10.1038/s41433-022-02352-4. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36494430; PMCID: PMC10397225.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Rahmi 2014	Rahmi A, Mammar H, Thariat J, Angellier G, Herault J, Chauvel P, Kodjikian L, Denis P, Grange JD. Proton beam therapy for presumed and confirmed iris melanomas: a review of 36 cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Sep;252(9):1515-21. doi: 10.1007/s00417-014-2735-y. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25038910.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Ray 2013	Ray GL, Buchsbaum JC, McMullen KP, Simoneaux RV, Hines M, Douglas JG, Johnstone PA. Definitive treatment of leptomeningeal spinal metastases in children. Pediatr Blood Cancer. 2013 Nov;60(11):1839-41. doi: 10.1002/pbc.24659. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23788317.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Riva 2021	Riva G, Cavallo I, Gandini S, Ingargiola R, Pecorilla M, Imperato S, Rossi E, Mirandola A, Ciocca M, Orlandi E, Iannalfi A. Particle Radiotherapy for Skull Base Chondrosarcoma: A Clinical Series from Italian National Center for Oncological Hadrontherapy. Cancers (Basel). 2021 Sep 2;13(17):4423. doi: 10.3390/cancers13174423. PMID: 34503233; PMCID: PMC8430859.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Sandinha 2014	Sandinha MT, Kacperek A, Errington RD, Coupland SE, Damato B. Recurrence of iris melanoma after proton beam therapy. Br J Ophthalmol. 2014 Apr;98(4):484-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303321. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24414401.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Scholz 2019	Scholz SL, Hérault J, Stang A, Griewank KG, Meller D, Thariat J, Steuhl KP, Westekemper H, Sauerwein W. Proton radiotherapy in advanced malignant melanoma of the conjunctiva. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2019 Jun;257(6):1309-1318. doi: 10.1007/s00417-019-04286-2. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30919076.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Seibel 2015	Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Böker A, Heufelder J, Weber A, Gollrad J, Besserer A, Joussen AM. Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2015 Oct;160(4):628-36. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.017. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26133249.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Seibel 2017	Seibel I, Riechardt AI, Heufelder J, Cordini D, Joussen AM. Adjuvant Ab Interno Tumor Treatment After Proton Beam Irradiation. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2017 Jun;178:94-100. doi: 10.1016/j.ajo.2017.03.027. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365241.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Shields 2023	Shields CL, Samuelson AG, Oh GJ, DeSimone JD, Sajjadi ZL, Bas Z, Kalafatis NE, Lally SE, Shields JA, Dockery PW. Conditional Metastasis of Uveal Melanoma in 8091 Patients over Half-Century (51 Years) by Age Group: Assessing the Entire Population and the Extremes of Age. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2023 Jul 3;64(10):7. doi: 10.1167/iov.64.10.7. PMID: 37418273; PMCID: PMC10337788.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Skaarup 2021	Skaarup M, Lundemann MJ, Darkner S, Jorgensen M, Marner L, Mirkovic D, Grosshans D, Peeler C, Mohan R, Vogelius IR, Appelt A. A framework for voxel-based assessment of biological effect after proton radiotherapy in pediatric brain cancer patients using multi-modal imaging. <i>Med Phys</i> . 2021 Jul;48(7):4110-4121. doi: 10.1002/mp.14989. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34021597.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Snider 2018	Snider JW, Schneider RA, Poelma-Tap D, Stieb S, Murray FR, Placidi L, Albertini F, Lomax A, Bolsi A, Kliebsch U, Malyapa R, Weber DC. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors After Pencil-Beam Scanning Proton Radiation Therapy for Spinal Chordomas: A Large, Single-Institution Cohort. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2018 May 1;101(1):226-233. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.060. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29619966.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Stieb 2018	Stieb S, Snider JW 3rd, Placidi L, Kliebsch U, Lomax AJ, Schneider RA, Weber DC. Long-Term Clinical Safety of High-Dose Proton Radiation Therapy Delivered With Pencil Beam Scanning Technique for Extracranial Chordomas and Chondro-sarcomas in Adult Patients: Clinical Evidence of Spinal Cord Tolerance. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2018 Jan 1;100(1):218-225. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.037. Epub 2017 Sep 4. PMID: 29029887.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Stock 2022	Stock A, Hancken CV, Kandels D, Kortmann RD, Dietzsch S, Timmermann B, Pietsch T, Bison B, Schmidt R, Pham M, Gnekow AK, Warmuth-Metz M. Pseudoprogression Is Frequent After Front-Line Radiation Therapy in Pediatric Low-Grade Glioma: Results From the German Low-Grade Glioma Cohort. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2022 Apr 1;112(5):1190-1202. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.12.007. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34933039.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Suneja 2013	Suneja G, Poorvu PD, Hill-Kayser C, Lustig RA. Acute toxicity of proton beam radiation for pediatric central nervous system malignancies. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2013 Sep;60(9):1431-6. doi: 10.1002/pbc.24554. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23610011.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Suzuki 2021	Suzuki R, Fukushima H, Okuwaki H, Inaba M, Hosaka S, Yamaki Y, Fukushima T, Masumoto K, Mizumoto M, Sakurai H, Takada H. Proton beam therapy with concurrent chemotherapy is feasible in children with newly diagnosed rhabdomyosarcoma. <i>Rep Pract Oncol Radiother</i> . 2021 Aug 12;26(4):616-625. doi: 10.5603/RPOR.a2021.0082. PMID: 34434578; PMCID: PMC8382069.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Svenjeby 2022	Svenjeby C, Carstam L, Werlenius K, Bontell TO, Rydén I, Jacobsson J, Dénes A, Jakola AS, Corell A. Changes in clinical management of diffuse IDH-mutated lower-grade gliomas: patterns of care in a 15-year period. <i>J Neurooncol.</i> 2022 Dec;160(3):535-543. doi: 10.1007/s11060-022-04136-y. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36434487; PMCID: PMC9758083.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Tabrizi 2019	Tabrizi S, Yeap BY, Sherman JC, Nachtigall LB, Colvin MK, Dworkin M, Fullerton BC, Daartz J, Royce TJ, Oh KS, Batchelor TT, Curry WT, Loeffler JS, Shih HA. Long-term outcomes and late adverse effects of a prospective study on proton radiotherapy for patients with low-grade glioma. <i>Radiother Oncol.</i> 2019 Aug;137:95-101. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.027. Epub 2019 May 10. PMID: 31082632; PMCID: PMC6642836.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Takagi 2018	Takagi M, Demizu Y, Nagano F, Terashima K, Fujii O, Jin D, Mima M, Niwa Y, Katsui K, Suga M, Yamashita T, Akagi T, Sakata KI, Fuwa N, Okimoto T. Treatment outcomes of proton or carbon ion therapy for skull base chordoma: a retrospective study. <i>Radiat Oncol.</i> 2018 Nov 26;13(1):232. doi: 10.1186/s13014-018-1173-0. PMID: 30477528; PMCID: PMC6260885.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Takizawa 2017	Takizawa D, Mizumoto M, Yamamoto T, Oshiro Y, Fukushima H, Fukushima T, Terunuma T, Okumura T, Tsuboi K, Sakurai H. A comparative study of dose distribution of PBT, 3D-CRT and IMRT for pediatric brain tumors. <i>Radiat Oncol.</i> 2017 Feb 22;12(1):40. doi: 10.1186/s13014-017-0775-2. PMID: 28228150; PMCID: PMC5322597.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Thariat 2018	Thariat J, Rahmi A, Salleron J, Mosci C, Butet B, Maschi C, Lanza F, Lanteri S, Baillif S, Herault J, Mathis T, Caujolle JP. Proton Beam Therapy for Iris Melanomas in 107 Patients. <i>Ophthalmology.</i> 2018 Apr;125(4):606-614. doi: 10.1016/j.optha.2017.10.009. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29128229.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Thariat 2023	Thariat J, Mathis T, Pace-Loscos T, Peyrichon ML, Maschi C, Rosier L, Nguyen M, Bonnin N, Aloï D, Gastaud L, Gaucher D, Caujolle JP, Château Y, Herault J. Single-Masked Randomized Phase 2 Study Assessing 2 Forms of Hypofractionated Proton Therapy in Patients With Large Choroidal Melanomas. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2023 Oct 1;117(2):357-369. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.04.028. Epub 2023 May 29. PMID: 37257661.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Tran 2012	Tran E, Ma R, Paton K, Blackmore E, Pickles T. Outcomes of proton radiation therapy for peripapillary choroidal melanoma at the BC Cancer Agency. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2012 Aug 1;83(5):1425-31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.017. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22209152.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Tran 2019	Tran S, Puric E, Walser M, Poel R, Datta NR, Heuberger J, Pica A, Marder D, Lomax N, Bolsi A, Morach P, Bachtiary B, Seddon BM, Schneider R, Bodis S, Weber DC. Early results and volumetric analysis after spot-scanning proton therapy with concomitant hyperthermia in large inoperable sacral chordomas. <i>Br J Radiol.</i> 2020 Mar;93(1107):20180883. doi: 10.1259/bjr.20180883. Epub 2019 May 14. PMID: 30943055; PMCID: PMC7066944.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Tran 2020	Tran S, Lim PS, Bojaxhiu B, Teske C, Baust K, Zepter S, Kliebsch U, Timmermann B, Calaminus G, Weber DC. Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2020 Dec;67(12):e28465. doi: 10.1002/pbc.28465. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32902137.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Tuan 2013	Tuan J, Vischioni B, Fossati P, Srivastava A, Vitolo V, Iannalfi A, Fio e MR, Krengli M, Mizoe JE, Orecchia R. Initial clinical experience with scanned proton beams at the Italian National Center for Hadrontherapy (CNAO). <i>J Radiat Res.</i> 2013 Jul;54 Suppl 1(Suppl 1):i31-42. doi: 10.1093/jrr/rrt036. PMID: 23824124; PMCID: PMC3700505.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Uemura 2022	Uemura S, Demizu Y, Hasegawa D, Fujikawa T, Inoue S, Nishimura A, Tojyo R, Nakamura S, Kozaki A, Saito A, Kishimoto K, Ishida T, Mori T, Koyama J, Kawamura A, Akasaka Y, Yoshida M, Fukumitsu N, Soejima T, Kosaka Y. The comparison of acute toxicities associated with craniospinal irradiation between photon beam therapy and proton beam therapy in children with brain tumors. <i>Cancer Med.</i> 2022 Mar;11(6):1502-1510. doi: 10.1002/cam4.4553. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35137555; PMCID: PMC8921900.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Unnikrishnan 2023	Unnikrishnan S, Yip AT, Qian AS, Salans MA, Yu JD, Huynh-Le MP, Reyes A, Stasenka A, McDonald C, Kaner R, Crawford JR, Hattangadi-Gluth JA. Neurocognitive Outcomes in Multiethnic Pediatric Brain Tumor Patients Treated With Proton Versus Photon Radiation. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2023 Oct 1;45(7):e837-e846. doi: 10.1097/MPH.0000000000002724. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37539987; PMCID: PMC10538429.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Upadhyay 2022	Upadhyay R, Liao K, Grosshans DR, McGovern SL, Frances McAleer M, Zaky W, Chintagumpala MM, Mahajan A, Nana Yeboah D, Paulino AC. Quantifying the risk and dosimetric variables of symptomatic brainstem injury after proton beam radiation in pediatric brain tumors. <i>Neuro Oncol.</i> 2022 Sep 1;24(9):1571-1581. doi: 10.1093/neuonc/noac044. PMID: 35157767; PMCID: PMC9435496.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Vern-Gross 2016	Vern-Gross TZ, Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL. Patterns of Failure in Pediatric Rhabdomyosarcoma After Proton Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2016 Dec 1;96(5):1070-1077. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.028. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27742542.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Vogel 2019	Vogel J, Grewal A, O'Reilly S, Lustig R, Kurtz G, Minturn JE, Shah AC, Waanders AJ, Belasco JB, Cole KA, Fisher MJ, Phillips PC, Balamuth NJ, Storm PB, Hill-Kayser CE. Risk of brainstem necrosis in pediatric patients with central nervous system malignancies after pencil beam scanning proton therapy. <i>Acta Oncol.</i> 2019 Dec;58(12):1752-1756. doi: 10.1080/0284186X.2019.1659996. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31512931.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Walser 2021	Walser M, Bojaxhiu B, Kawashiro S, Tran S, Beer J, Leiser D, Pica A, Bachtary B, Weber DC. Clinical Outcome of Sacral Chordoma Patients Treated with Pencil Beam Scanning Proton Therapy. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol).</i> 2021 Dec;33(12):e578-e585. doi: 10.1016/j.clon.2021.07.012. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34340918.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Warren 2022	Warren EAH, Raghubar KP, Cirino PT, Child AE, Lupo PJ, Grosshans DR, Paulino AC, Okcu MF, Minard CG, Ris MD, Mahajan A, Viana A, Chintagumpala M, Kahalley LS. Cognitive predictors of social adjustment in pediatric brain tumor survivors treated with photon versus proton radiation therapy. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2022 Jun;69(6):e29645. doi: 10.1002/pbc.29645. Epub 2022 Mar 13. PMID: 35285129; PMCID: PMC9208675.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Weber 2016 A	Weber DC, Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, Niggli FK, Schneider R, Lomax AJ. Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas: Clinical Outcome of Patients Treated at the Paul Scherrer Institute. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2016 Oct;63(10):1731-6. doi: 10.1002/pbc.25864. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26701148.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Weber 2016 B	Weber DC, Malyapa R, Albertini F, Bolsi A, Kliebsch U, Walser M, Pica A, Combescure C, Lomax AJ, Schneider R. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2016 Jul;120(1):169-74. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.011. Epub 2016 May 28. PMID: 27247057.	p	Cáncer con indicación ya aprobada

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Wu 2023	Wu F, Lane AM, Trofimov A, Shih HA, Gragoudas ES, Kim IK. Outcomes after Proton Beam Irradiation in Patients with Choroidal Melanoma Eligible for Investigational AU-011 Treatment. <i>Ocul Oncol Pathol.</i> 2023 Dec;9(5-6):152-157. doi: 10.1159/000534184. Epub 2023 Sep 19. PMID: 38089176; PMCID: PMC10712974.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Wu 2023	Wu F, Lane AM, Oxenreiter MM, Gragoudas ES, Kim IK. Growth rate of indeterminate choroidal lesions prior to melanoma diagnosis. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.</i> 2023 Dec;261(12):3635-3641. doi: 10.1007/s00417-023-06130-0. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37266703.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Yang 2020	Yang J, Hu W, Guan X, Hu J, Gao J, Qiu X, Huang Q, Zhang W, Kong L, Lu JJ. Particle Beam Radiation Therapy for Skull Base Sarcomas. <i>Front Oncol.</i> 2020 Sep 16;10:1368. doi: 10.3389/fonc.2020.01368. PMID: 33042790; PMCID: PMC7525010.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Yip 2022	Yip AT, Yu JD, Huynh-Le MP, Salans M, Unnikrishnan S, Qian AS, Xu R, Kaner R, MacEwan I, Crawford JR, Hattangadi-Gluth JA. Post-treatment neuroendocrine outcomes among pediatric brain tumor patients: Is there a difference between proton and photon therapy? <i>Clin Transl Radiat Oncol.</i> 2022 Feb 25;34:37-41. doi: 10.1016/j.ctro.2022.02.010. PMID: 35345865; PMCID: PMC8956840.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Yock 2014	Yock TI, Bhat S, Szymonifka J, Yeap BY, Delahaye J, Donaldson SS, MacDonald SM, Pulsifer MB, Hill KS, DeLaney TF, Ebb D, Huang M, Tarbell NJ, Fisher PG, Kuhlthau KA. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors. <i>Radiother Oncol.</i> 2014 Oct;113(1):89-94. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.017. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25304720; PMCID: PMC4288853.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Yoo 2022 A	Yoo GS, Yu JI, Cho S, Han Y, Oh Y, Lim DH, Nam HR, Lee JW, Sung KW, Shin HJ. Chronological Analysis of Acute Hematological Outcomes after Proton and Photon Beam Craniospinal Irradiation in Pediatric Brain Tumors. <i>Cancer Res Treat.</i> 2022 Jul;54(3):907-916. doi: 10.4143/crt.2021.332. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34665955; PMCID: PMC9296930.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Youn 2018	Youn SH, Cho KH, Kim JY, Ha B, Lim YK, Jeong JH, Lee SH, Yoo H, Gwak HS, Shin SH, Hong EK, Kim HK, Hong JB. Clinical outcome of proton therapy for patients with chordomas. <i>Radiat Oncol J.</i> 2018 Sep;36(3):182-191. doi: 10.3857/roj.2018.00164. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30309209; PMCID: PMC6226136.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Youn 2022 A	Youn SH, Ha B, Lee EH, Park B, Yang SE, Yu ES, Kim JY. Neurocognitive and psychological functioning of pediatric brain tumor patients undergoing proton beam therapy for three different tumor types. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2022 Mar;69(3):e29430. doi: 10.1002/pbc.29430. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34766721.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Youn 2022 B	Youn SH, Kim H, Lee SH, Kim JY. Regression and pseudoprogression of pediatric optic pathway glioma in patients treated with proton beam therapy. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2022 Mar;69(3):e29434. doi: 10.1002/pbc.29434. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34766717.	p	Cáncer con indicación ya aprobada
Zhang 2023	Zhang CH, Muirhead W, Silva AHD, Toolis C, Robertson F, Rennie A, Bhate S, Thompson DNP, Ganesan V, James G. Neurosurgical management of proton beam therapy-induced moyamoya syndrome. <i>J Neurosurg Pediatr.</i> 2023 Feb 3;31(4):369-379. doi: 10.3171/2022.12.PEDS22423. PMID: 36738468.	P	Cáncer con indicación ya aprobada
Depauw 2015	Depauw N, Batin E, Daartz J, Rosenfeld A, Adams J, Kooy H, MacDonald S, Lu HM. A novel approach to postmastectomy radiation therapy using scanned proton beams. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2015 Feb 1;91(2):427-34. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.039. Erratum in: <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2016 Jul 1;95(3):1086. PMID: 25636765.	P	No es cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Mash 2023	Mash LE, Kahalley LS, Okcu MF, Grosshans DR, Paulino AC, Stancel H, De Leon L, Wilde E, Desai N, Chu ZD, Whitehead WE, Chintagumpala M, Raghobar KP. Superior verbal learning and memory in pediatric brain tumor survivors treated with proton versus photon radiotherapy. <i>Neuropsychology</i> . 2023 Feb;37(2):204-217. doi: 10.1037/neu0000882. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36480379; PMCID: PMC10544942.	P	No es cáncer
Riva 2021	Riva G, Vischioni B, Gandini S, Cavalieri S, Ronchi S, Barcellini A, Bonora M, Chalaszczyk A, Ingargiola R, Vitolo V, Fiore MR, Iannalfi A, Orlandi E. Particle Beam Therapy tolerance and Outcome on Patients with Autoimmune Diseases: A Single Institution Matched Case-Control Study. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Oct 15;13(20):5183. doi: 10.3390/cancers13205183. PMID: 34680331; PMCID: PMC8534022.	P	No es cáncer
Bachmann 2022	Bachmann N, Leiser D, Pica A, Bachtiry B, Weber DC. Clinical Outcome After Pencil Beam Scanning Proton Therapy of Patients With Non-Metastatic Malignant and Benign Peripheral Nerve Sheath Tumors. <i>Front Oncol</i> . 2022 Jun 27;12:881665. doi: 10.3389/fonc.2022.881665. PMID: 35832560; PMCID: PMC9271998.	P	No separa por rango etario
Bachtiry 2022	Bachtiry B, Veraguth D, Roos N, Pfiffner F, Leiser D, Pica A, Walser M, von Felten S, Weber DC. Hearing Loss in Cancer Patients with Skull Base Tumors Undergoing Pencil Beam Scanning Proton Therapy: A Retrospective Cohort Study. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Aug 9;14(16):3853. doi: 10.3390/cancers14163853. PMID: 36010847; PMCID: PMC9405884.	P	No separa por rango etario
Badiyan 2017	Badiyan SN, Ulmer S, Ahlhelm FJ, Fredh ASM, Kliebsch U, Calaminus G, Bolsi A, Albertini F, Leiser D, Timmermann B, Malyapa RS, Schneider R, Lomax AJ, Weber DC. Clinical and Radiologic Outcomes in Adults and Children Treated with Pencil-Beam Scanning Proton Therapy for Low-Grade Glioma. <i>Int J Part Ther</i> . 2017 Spring;3(4):450-460. doi: 10.14338/IJPT-16-00031.1. Epub 2017 Jul 11. Erratum in: <i>Int J Part Ther</i> . 2017 Spring;3(4):i. PMID: 31772995; PMCID: PMC6871558.	P	No separa por rango etario
Baněčková 2023	Baněčková M, Thompson LDR, Hyrcza MD, Vaněček T, Agaimy A, Laco J, Simpson RHW, Di Palma S, Stevens TM, Brcic L, Etebarian A, Dimnik K, Majewska H, Stárek I, O'Regan E, Salviato T, Helliwell T, Horáková M, Biernat W, Onyuma T, Michal M, Leivo I, Skalova A. Salivary Gland Secretory Carcinoma: Clinicopathologic and Genetic Characteristics of 215 Cases and Proposal for a Grading System. <i>Am J Surg Pathol</i> . 2023 Jun 1;47(6):661-677. doi: 10.1097/PAS.0000000000002043. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37070739.	P	No separa por rango etario
Bates 2021	Bates JE, Terezakis S, Morris CG, Rao AD, Sehgal S, Kumar R, Mailhot Vega RB, Mendenhall NP, Hoppe BS. Comparative Effectiveness of Proton Therapy versus Photon Radiotherapy in Adolescents and Young Adults for Classical Hodgkin Lymphoma. <i>Int J Part Ther</i> . 2021 Jul 8;8(3):21-27. doi: 10.14338/IJPT-21-00011.1. PMID: 35127972; PMCID: PMC8768899.	P	No separa por rango etario
Bhatt 2017	Bhatt AD, Jacobson A, Lee RY, Giraud C, Schwab JH, Hornicek FJ, Nielsen P, Choy E, Harmon D, DeLaney TF, Chen YE. High-Dose Proton Beam-Based Radiation Therapy in the Management of Extracranial Chondrosarcomas. <i>Int J Part Ther</i> . 2017 Winter;3(3):373-381. doi: 10.14338/IJPT-16-00018.1. Epub 2017 Mar 14. PMID: 31772986; PMCID: PMC6871608.	P	No separa por rango etario
Chartier 2023	Chartier J, Beddok A, Cao KI, Feuvret L, Herman P, Bolle S, Goudjil F, Sauvaget E, Choussy O, Dendale R, Calugaru V. Protontherapy to maintain local control of head and neck paragangliomas. <i>Acta Oncol</i> . 2023 Apr;62(4):400-403. doi: 10.1080/0284186X.2023.2201686. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37074028.	P	No separa por rango etario
Chilukuri 2020	Chilukuri S, Burela N, Uppuluri R, Indumathi D, Nangia S, Panda PK, Shamurailatpam DS, Raj R, Raja T, Jalali R. Preliminary Experience of Treating Children and Young Adults With Image-Guided Proton Beam Therapy in India. <i>JCO Glob Oncol</i> . 2020 Nov;6:1736-1745. doi: 10.1200/GO.20.00319. PMID: 33180633; PMCID: PMC7713582.	P	No separa por rango etario

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Chou 2022	Chou B, Hopper A, Elster J, Crawford JR, McConnell K, Chang A, Mundt AJ, MacEwan I. Volumetric de-escalation and improved acute toxicity with proton craniospinal irradiation using a vertebral body-sparing technique. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2022 May;69(5):e29489. doi: 10.1002/pbc.29489. Epub 2021 Dec 5. PMID: 34866330.	P	No separa por rango etario
Chuong 2020	Chuong M, Bryant J, Hartsell W, Larson G, Badiyan S, Laramore GE, Katz S, Tsai H, Vargas C. Minimal acute toxicity from proton beam therapy for major salivary gland cancer. <i>Acta Oncol</i> . 2020 Feb;59(2):196-200. doi: 10.1080/0284186X.2019.1698764. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31805791.	P	No separa por rango etario
Eichkorn 2021	Eichkorn T, Regnery S, Held T, Kronsteiner D, Hörner-Rieber J, El Shafie RA, Herfarth K, Debus J, König L. E fectiveness and Toxicity of Fractionated Proton Beam Radiotherapy for Cranial Nerve Schwannoma Unsuitable for Stereotactic Radiosurgery. <i>Front Oncol</i> . 2021 Nov 17;11:772831. doi: 10.3389/fonc.2021.772831. PMID: 34869012; PMCID: PMC8635775.	P	No separa por rango etario
Eibenberger 2023	Eibenberger K, Heimann H, Gatchalian L, Kacperek A, Hussain R. Side Effects of Proton Beam Radiotherapy Treatment on Iris Melanoma. <i>Ophthalmology</i> . 2023 Sep;130(9):958-965. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.05.004. Epub 2023 May 9. PMID: 37169262.	p	No separa por rango etario
Forsthoefel 2020	Forsthoefel MK, Ballew E, Unger KR, Ahn PH, Rudra S, Pang D, Collins SP, Dritschilo A, Harter W, Paudel N, Collins BT, Lischalk JW. Early Experience of the First Single-Room Gantry Mounted Active Scanning Proton Therapy System at an Integrated Cancer Center. <i>Front Oncol</i> . 2020 May 29;10:861. doi: 10.3389/fonc.2020.00861. PMID: 32547953; PMCID: PMC7273355.	P	No separa por rango etario
Gaito 2021	Gaito S, Abravan A, Richardson J, Lowe M, Indelicato DJ, Burnet N, Smith E. Skin Toxicity Profile of Photon Radiotherapy versus Proton Beam Therapy in Paediatric and Young Adult Patients with Sarcomas. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> . 2021 Aug;33(8):507-516. doi: 10.1016/j.clon.2021.03.009. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33820695.	P	No separa por rango etario
Gillmann 2018	Gillmann C, Lomax AJ, Weber DC, Jäkel O, Karger CP. Dose-response curves for MRI-detected radiation-induced temporal lobe reactions in patients after proton and carbon ion therapy: Does the same RBE-weighted dose lead to the same biological effect? <i>Radiother Oncol</i> . 2018 Jul;128(1):109-114. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.018. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29459152.	P	No separa por rango etario
Gulidov 2021	Gulidov I, Gordon K, Semenov A, Gogolin D, Lepilina O, Golovanova O, Dujenko S, Medvedeva K, Koryakin S, Ivanov S, Kaprin A. Proton re-irradiation of unresectable recurrent brain gliomas: clinical outcomes and toxicity. <i>J BUON</i> . 2021 May-Jun;26(3):970-976. PMID: 34268961.	P	No separa por rango etario
Hauswald 2012	Hauswald H, Rieken S, Ecker S, Kessel KA, Herfarth K, Debus J, Combs SE. First experiences in treatment of low-grade glioma grade I and II with proton therapy. <i>Radiat Oncol</i> . 2012 Nov 9;7:189. doi: 10.1186/1748-717X-7-189. PMID: 23140402; PMCID: PMC3527266.	P	No separa por rango etario
Hoeltgen 2023	Hoeltgen L, Tessonnier T, Meixner E, Hoegen P, Kim JY, Deng M, Seidensaal K, Held T, Herfarth K, Debus J, Harrabi S. Proton Therapy for Advanced Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. <i>Cancers (Basel)</i> . 2023 Oct 17;15(20):5022. doi: 10.3390/cancers15205022. PMID: 37894389; PMCID: PMC10605854.	p	No separa por rango etario
Hong 2020	Hong KT, Lee DH, Kim BK, An HY, Choi JY, Phi JH, et al. Treatment outcome and long-term follow-up of central nervous system germ cell tumor using upfront chemotherapy with subsequent photon or proton radiation therapy: a single tertiary center experience of 127 patients. <i>BMC Cancer</i> . 2020;20(1).	P	No separa por rango etario

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Hoppe 2014	Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, Slayton W, Sandler E, Ozdemir S, Dang NH, Lynch JW, Li Z, Morris CG, Mendenhall NP. Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2014 Aug 1;89(5):1053-1059. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.029. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24928256.	p	No separa por rango etario
Hoppe 2017	Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, Flampouri S, Elmongy HM, Cahlon O, Mendenhall NP, Maity A, McGee LA, Plastaras JP. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. <i>Ann Oncol.</i> 2017 Sep 1;28(9):2179-2184. doi: 10.1093/annonc/mdx287. PMID: 28911093; PMCID: PMC5834068.	p	No separa por rango etario
Hoppe 2016	Hoppe BS, Tsai H, Larson G, Laramore GE, Vargas C, Tseng YD, Dunn M, McGee L, Cahlon O, Hartsell W. Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry. <i>Acta On-col.</i> 2016 Nov;55(11):1378-1380. doi: 10.1080/0284186X.2016.1197422. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27579554.	P	No separa por rango etario
Hu 2019	Hu W, Hu J, Gao J, Yang J, Qiu X, Kong L, Lu JJ. Outcomes of orbital malignancies treated with eye-sparing surgery and adjuvant particle radiotherapy: a retrospective study. <i>BMC Cancer.</i> 2019 Aug 6;19(1):776. doi: 10.1186/s12885-019-5964-y. PMID: 31387548; PMCID: PMC6685259.	P	No separa por rango etario
Hwang 2023	Hwang E, Gaito S, France A, Crellin AM, Thwaites DI, Ahern V, Indelicato D, Timmermann B, Smith E. Outcomes of Patients Treated in the UK Proton Overseas Programme: Non-central Nervous System Group. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol).</i> 2023 May;35(5):292-300. doi: 10.1016/j.clon.2023.02.009. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36813694.	P	No separa por rango etario
Jain 2021	Jain P, Finger PT, Fili M, Damato B, Coupland SE, Heimann H, Kenawy N, J Brouwer N, Marinkovic M, Van Duinen SG, Caujolle JP, Maschi C, Seregard S, Pelayes D, Folgar M, Yousef YA, Krema H, Gallie B, Calle-Vasquez A; American Joint Committee on Cancer Ophthalmic Oncology Task Force. Conjunctival melanoma treatment outcomes in 288 patients: a multicentre international data-sharing study. <i>Br J Ophthalmol.</i> 2021 Oct;105(10):1358-1364. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316293. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32892167; PMCID: PMC8479743.	P	No separa por rango etario
Jin 2020	Jin MC, Shi S, Wu A, Sandhu N, Xiang M, Soltys SG, Hiniker S, Li G, Pollom EL. Impact of proton radiotherapy on treatment timing in pediatric and adult patients with CNS tumors. <i>Neurooncol Pract.</i> 2020 Jun 18;7(6):626-635. doi: 10.1093/nop/npaa034. PMID: 33312677; PMCID: PMC7716142.	P	No separa por rango etario
Kamran 2019	Kamran SC, Dworkin M, Niemierko A, Bussiere M, Oh KS, Loeffler JS, Shih HA. Patte ns of Failure Among Patients With Low-grade Glioma Treated With Proton Radiation Therapy. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2019 Jul-Aug;9(4):e356-e361. doi: 10.1016/j.ppro.2019.02.002. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30790717.	P	No separa por rango etario
Kang 2018	Kang KH, Schapira E, Niemierko A, Martinez-Lage M, Bussière MR, Yock TI, Loeffler JS, Butler WE, Carter BS, Shih HA. The role of proton beam therapy in central neurocytoma: A single-institution experience. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2018 Sep-Oct;8(5):e305-e311. doi: 10.1016/j.ppro.2018.02.005. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29706302.	P	No separa por rango etario
Krcek 2023	Krcek R, Leiser D, García-Marqueta M, Bolsi A, Weber DC. Long Term Outcome and Quality of Life of Intracranial Meningioma Patients Treated with Pencil Beam Scanning Proton Therapy. <i>Cancers (Basel).</i> 2023 Jun 7;15(12):3099. doi: 10.3390/cancers15123099. PMID: 37370709; PMCID: PMC10296362.	P	No separa por rango etario
Lee 2019	Lee HJ Jr, Stacey A, Klesert TR, Wells C, Skalet AH, Bloch C, Fung A, Bowen SR, Wong TP, Shibata D, Halasz LM, Rengan R. Corneal Substructure Dosimetry Predicts Corneal Toxicity in Patients With Uveal Melanoma Treated With Proton Beam Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2019 Jun 1;104(2):374-382. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.005. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30763658.	P	No separa por rango etario

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Lim 2020	Lim PS, Tran S, Kroeze SGC, Pica A, Hrbacek J, Bachtary B, Walser M, Leiser D, Lomax AJ, Weber DC. Outcomes of adolescents and young adults treated for brain and skull base tumors with pencil beam scanning proton therapy. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2020 Dec;67(12):e28664. doi: 10.1002/pbc.28664. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32881313.	P	No separa por rango etario
Matsuda 2018	Matsuda M, Kohzuki H, Ishikawa E, Yamamoto T, Akutsu H, Takano S, Mizumoto M, Tsuboi K, Matsumura A. Prognostic analysis of patients who underwent gross total resection of newly diagnosed glioblastoma. <i>J Clin Neurosci</i> . 2018 Apr;50:172-176. doi: 10.1016/j.jocn.2018.01.009. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29396060.	P	No separa por rango etario
McDonald 2015	McDonald MW, Plankenhorn DA, McMullen KP, Henderson MA, Dropcho EJ, Shah MV, Cohen-Gadol AA. Proton therapy for atypical meningiomas. <i>J Neurooncol</i> . 2015 May;123(1):123-8. doi: 10.1007/s11060-015-1770-9. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25859843.	P	No separa por rango etario
Mizumoto 2021	Mizumoto M, Oshiro Y, Tsujino K, Shimizu S, Iizumi T, Numajiri H, Nakai K, Okumura T, Soejima T, Sakurai H. Photon or Proton Therapy for Adolescent and Young Adult Tumors Focused on Long-Term Survivors. <i>Cureus</i> . 2021 Apr 22;13(4):e14627. doi: 10.7759/cureus.14627. PMID: 34055504; PMCID: PMC8144073.	P	No separa por rango etario
Murray 2017	Murray FR, Snider JW, Bolsi A, Lomax AJ, Walser M, Kliebsch U, Schneider RA, Weber DC. Long-Term Clinical Outcomes of Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Benign and Non-benign Intracranial Meningiomas. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2017 Dec 1;99(5):1190-1198. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.005. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28939227.	P	No separa por rango etario
Nanda 2017	Nanda R, Flampouri S, Mendenhall NP, Indelicato DJ, Jones LM, Seeram VK, Hoppe BS. Pulmonary Toxicity Following Proton Therapy for Thoracic Lymphoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2017 Oct 1;99(2):494-497. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.001. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28872001.	P	No separa por rango etario
Pasalic 2020	Pasalic D, Ludmir EB, Allen PK, Thaker NG, Chapman BV, Hanna EY, Su SY, Ferrarotto R, Glisson BS, Reddy JP, Brandon Gunn G, Fuller CD, Phan J, Rosenthal DI, Morrison WH, Garden AS, Frank SJ. Patient-reported outcomes, physician-reported toxicities, and treatment outcomes in a modern cohort of patients with sinonasal cancer treated using proton beam therapy. <i>Radiother Oncol</i> . 2020 Jul;148:258-266. doi: 10.1016/j.radonc.2020.05.007. Epub 2020 May 15. PMID: 32417351.	P	No separa por rango etario
Pehlivan 2012	Pehlivan B, Ares C, Lomax AJ, Stadelmann O, Goitein G, Timmermann B, Schneider RA, Hug EB. Temporal lobe toxicity analysis after proton radiation therapy for skull base tumors. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2012 Aug 1;83(5):1432-40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.042. Epub 2012 Feb 18. PMID: 22349042.	P	No separa por rango etario
Qiu 2023	Qiu X, Gao J, Hu J, Yang J, Hu W, Huang Q, Zhang H, Lu JJ, Kong L. Particle beam radiotherapy in the treatment of WHO grade 2 and 3 meningiomas: an early experience from Shanghai Proton and Heavy Ion Center. <i>J Neurooncol</i> . 2023 Nov;165(2):241-250. doi: 10.1007/s11060-023-04401-8. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37976030.	p	No separa por rango etario
Sato 2021	Sato H, Mizumoto M, Okumura T, Sakurai H, Sakamoto N, Akutsu H, Ishikawa E, Tsuboi K. Long-term outcomes of patients with unresectable benign meningioma treated with proton beam therapy. <i>J Radiat Res</i> . 2021 May 12;62(3):427-437. doi: 10.1093/jrr/rrab017. PMID: 33855438; PMCID: PMC8127652.	P	No separa por rango etario
Simon 2018	Simon F, Feuvret L, Bresson D, Guichard JP, El Zein S, Bernat AL, Labidi M, Calugaru V, Froelich S, Herman P, Verillaud B. Surgery and protontherapy in Grade I and II skull base chondrosarcoma: A comparative retrospective study. <i>PLoS One</i> . 2018 Dec 17;13(12):e0208786. doi: 10.1371/journal.pone.0208786. PMID: 30557382; PMCID: PMC6296545.	P	No separa por rango etario

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Slater 2012	Slater JD, Loredó LN, Chung A, Bush DA, Patyal B, Johnson WD, Hsu FP, Slater JM. Fractionated proton radiotherapy for benign cavernous sinus meningiomas. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2012 Aug 1;83(5):e633-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.079. PMID: 22768992.	P	No separa por rango etario
Song 2021	Song J, Aljabab S, Abduljabbar L, Tseng YD, Rockhill JK, Fink JR, Chang L, Halasz LM. Radiation-induced brain injury in patients with meningioma treated with proton or photon therapy. <i>J Neurooncol.</i> 2021 May;153(1):169-180. doi: 10.1007/s11060-021-03758-y. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886111.	P	No separa por rango etario
Tseng 2021 A	Tseng YD, Hoppe BS, Dedekova K, Patel CG, Hill-Kayser CE, Miller DM, Maity A, Mendenhall NP, Mailhot Vega RB, Yock TI, Baliga S, Hess CB, Winkfield KM, Mohindra , Rosen LR, Tsai H, Chang J, Hartsell WF, Plastaras JP. Risk of Pneumonitis and Outcomes After Mediastinal Proton Therapy for Relapsed/Refractory Lymphoma: A PTCOG and PCG Collaboration. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2021 Jan 1;109(1):220-230. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.055. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32866566.	P	No separa por rango etario
Tseng 2021 B	Tseng YD, Pankuch M, Mohindra P, McGee L, Rossi C, Flampouri S, Hajj C, Molitoris JK, Chang JH, Tsai H, Stevens C, Rosen L, Vargas C, Hartsell W. Selection of Mediastinal Lymphoma Patients for Proton Therapy Within the Proton Collaborative Group Registry: Concordance With the ILROG Guidelines. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2021 Jun 1;44(6):269-274. doi: 10.1097/COC.0000000000000819. PMID: 33852456.	P	No separa por rango etario
Vazquez 2023	Vázquez M, Bachmann N, Pica A, Bolsi A, De Angelis C, Lomax AJ, Weber DC. Early outcome after craniospinal irradiation with pencil beam scanning proton therapy for children, adolescents and young adults with brain tumors. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2023 Feb;70(2):e30087. doi: 10.1002/pbc.30087. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36377685.	P	No separa por rango etario
Wattson 2014	Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BM, Nachtigall LB, Bussière MR, Swearingen B, Chapman PH, Loeffle JS, Shih HA. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2014 Nov 1;90(3):532-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.068. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25194666.	P	No separa por rango etario
Weber 2012	Weber DC, Schneider R, Goitein G, Koch T, Ares C, Geismar JH, Schertler A, Bolsi A, Hug EB. Spot scanning-based proton therapy for intracranial meningioma: long-term results from the Paul Scherrer Institute. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2012 Jul 1;83(3):865-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.027. Epub 2011 Dec 2. PMID: 22138457.	P	No separa por rango etario
Willmann 2023	Willmann J, Leiser D, Weber DC. Oncological Outcomes, Long-Term Toxicities, Quality of Life and Sexual Health after Pencil-Beam Scanning Proton Therapy in Patients with Low-Grade Glioma. <i>Cancers (Basel).</i> 2023 Nov 4;15(21):5287. doi: 10.3390/cancers15215287. PMID: 37958460; PMCID: PMC10649084.	p	No separa por rango etario
Wolkow 2018	Wolkow N, Jakobiec FA, Lee H, Sutula FC. Long-term Outcomes of Globe-Preserving Surgery With Proton Beam Radiation for Adenoid Cystic Carcinoma of the Lacrimal Gland. <i>Am J Ophthalmol.</i> 2018 Nov;195:43-62. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.024. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30071211.	P	No separa por rango etario
Worawongsakul 2022	Worawongsakul R, Steinmeier T, Lin YL, Bauer S, Harges J, Hecker-Nolting S, Dirksen U, Timmermann B. Proton Therapy for Primary Bone Malignancy of the Pelvic and Lumbar Region - Data From the Prospective Registries ProReg and KiPro-Reg. <i>Front Oncol.</i> 2022 Feb 16;12:805051. doi: 10.3389/fonc.2022.805051. PMID: 35251976; PMCID: PMC8888414.	P	No separa por rango etario
Acharya 2021	Acharya S, Wang C, Quesada S, Gargone MA, Ates O, Uh J, Krasin MJ, Merchant TE, Hua CH. Adaptive Proton Therapy for Pediatric Patients: Improving the Quality of the Delivered Plan With On-Treatment MRI. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2021 Jan 1;109(1):242-251. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.036. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33129626.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
af Rosenschold 2016	Munck af Rosenschold P, Engelholm SA, Brodin PN, Jørgensen M, Grosshans DR, Zhu RX, Palmer M, Crawford CN, Mahajan A. A Retrospective Evaluation of the Benefit of Referring Pediatric Cancer Patients to an External Proton Therapy Center. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2016 Feb;63(2):262-9. doi: 10.1002/pbc.25768. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26397177.	P	No separa por tipo de cáncer
Arians 2023	Arians N, Lindel K, Krisam J, Oelmann-Avendano JT, Meixner E, König L, Hoerner-Rieber J, Wark A, Forster T, Weykamp F, Lang K, Schneeweiss A, Ellerbrock M, Mielke T, Herfarth K, Debus J. Treatment Tolerability and Toxicity of Postoperative Proton Beam Therapy for Gynecologic Malignancies: Results of the Prospective Phase 2 APROVE Trial. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2023 Jul 15;116(4):825-836. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.01.004. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36642110.	P	No separa por tipo de cáncer
Arians 2023	Arians N, Lindel K, Krisam J, Oelmann-Avendano JT, Meixner E, König L, Hoerner-Rieber J, Wark A, Forster T, Weykamp F, Lang K. Treatment Tolerability and Toxicity of Postoperative Proton Beam Therapy for Gynecologic Malignancies: Results of the Prospective Phase 2 APROVE-trial. <i>International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics</i> . 2023 Jan 13.	P	No separa por tipo de cáncer
Balosso 2022	Balosso J, Febvey-Combes O, Jung A, Lozano H, Alloh AS, Cornu C, Hervé M, Akkal Z, Lièvre M, Plattner V, Valvo F, Bono C, Fiore MR, Vitolo V, Vischioni B, Patin S, Allemand H, Gueyffier J, Margier J, Guerre P, Chabaud S, Orecchia R, Pommier P. A randomized controlled phase III study comparing hadrontherapy with carbon ions versus conventional radiotherapy - including photon and proton therapy - for the treatment of radioresistant tumors: the ETOILE trial. <i>BMC Cancer</i> . 2022 May 23;22(1):575. doi: 10.1186/s12885-022-09564-7. PMID: 35606739; PMCID: PMC9128242.	P	No separa por tipo de cáncer
Barney 2014	Barney CL, Brown AP, Grosshans DR, McAleer MF, de Groot JF, Puduvalli V, Tucker SL, Crawford CN, Gilbert MR, Brown PD, Mahajan A. Technique, outcomes, and acute toxicities in adults treated with proton beam craniospinal irradiation. <i>Neuro Oncol</i> . 2014 Jan;16(2):303-9. doi: 10.1093/neuonc/not155. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24311638; PMCID: PMC3895378.	P	No separa por tipo de cáncer
Baumann 2020	Baumann BC, Mitra N, Harton JG, Xiao Y, Wojcieszynski AP, Gabriel PE, Zhong H, Geng H, Doucette A, Wei J, O'Dwyer PJ, Bekelman JE, Metz JM. Comparative Effectiveness of Proton vs. Photon Therapy as Part of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cancer. <i>JAMA Oncol</i> . 2020 Feb 1;6(2):237-246. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4889. PMID: 31876914; PMCID: PMC6990870.	P	No separa por tipo de cáncer
Beddok 2022	Beddok A, Saint-Martin C, Krhili S, Eddine CA, Champion L, Chilles A, Goudjil F, Zefkili S, Amessis M, Peurién D, Choussy O, le Tourneau C, Dendale R, Buvat I, Créhange G, Calugaru V. Curative high-dose re-irradiation for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma using IMRT or proton therapy: Outcomes and analysis of patterns of failure. <i>Head Neck</i> . 2022 Nov;44(11):2452-2464. doi: 10.1002/hed.27153. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35875934.	P	No separa por tipo de cáncer
Beddok 2023	Beddok A, Maynadier X, Krhili S, Ala Eddine C, Champion L, Chilles A, Goudjil F, Zefkili S, Amessis M, Choussy O, Le Tourneau C, Buvat I, Créhange G, Carton M, Calugaru V. Predictors of toxicity after curative re-irradiation with intensity modulated radiotherapy or proton therapy for recurrent head and neck carcinoma: new dose constraints for pharyngeal constrictors muscles and oral cavity. <i>Strahlenther Onkol</i> . 2023 Oct;199(10):901-909. doi: 10.1007/s00066-023-02080-y. Epub 2023 May 31. PMID: 37256301.	P	No separa por tipo de cáncer
Berlin 2023	Berlin E, Yegya-Raman N, Garver E, Li T, Lin LL, Taunk NK. Acute and long-term toxicity of whole pelvis proton radiation therapy for definitive or adjuvant management of gynecologic cancers. <i>Gynecol Oncol</i> . 2023 May;172:92-97. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.03.003. Epub 2023 Mar 30. PMID: 37003073.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Berlin 2023	Berlin E, Eisenberg R, Hill-Kayser C, Lustig RA, Kurtz G, Cummings E, LaRiviere M. Delivery of re-irradiation and complex palliative radiotherapy using proton therapy in pediatric cancer patients. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2023 Dec;70(12):e30708. doi: 10.1002/pbc.30708. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794575.	P	No separa por tipo de cáncer
Berringtonde-Gonzalez 2023	Berrington de González A, Gibson TM, Lee C, Albert PS, Griffin K , Kitahara CM, Liu D, Mille MM, Shin J, Bajaj BVM, Flood TE, Gallotto SL, Paganetti H, Ahmed SK, Eaton BR, Indelicato DJ, Milgrom SA, Palmer JD, Baliga S, Poppe MM, Tsang DS, Wong K, Yock TI. The Pediatric Proton and Photon Therapy Comparison Cohort: Study Design for a Multicenter Retrospective Cohort to Investigate Subsequent Cancers After Pediatric Radiation Therapy. <i>Adv Radiat Oncol</i> . 2023 May 21;8(6):101273. doi: 10.1016/j.adro.2023.101273. PMID: 38047226; PMCID: PMC10692298.	P	No separa por tipo de cáncer
Bojaxhiu 2018	Bojaxhiu B, Ahlhelm F, Walser M, Placidi L, Kliebsch U, Mikroutsikos L, Morach P, Bolsi A, Lomax T, Pica A, Weber DC. Radiation Necrosis and White Matter Lesions in Pediatric Patients With Brain Tumors Treated With Pencil Beam Scanning Proton Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2018 Mar 15;100(4):987-996. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.037. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29485079.	P	No separa por tipo de cáncer
Breen 2022	Breen WG, Paulino AC, Hartsell WF, Mangona VS, Perkins SM, Indelicato DJ, Harmsen WS, Tranby BN, Bajaj BVM, Gallotto SL, Yock TI, Laack NN. Factors Associated With Acute Toxicity in Pediatric Patients Treated With Proton Radiation Therapy: A Report From the Pediatric Proton Consortium Registry. <i>Pract Radiat Oncol</i> . 2022 Mar-Apr;12(2):155-162. doi: 10.1016/j.prro.2021.10.011. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34929404.	P	No separa por tipo de cáncer
Cao 2018	Cao KI, Feuvret L, Herman P, Bolle S, Jouffroy T, Goudjil F, Amessis M, Rodriguez J, Dendale R, Calugaru V. Protontherapy of head and neck paragangliomas: A monocentric study. <i>Cancer Radiother</i> . 2018 Feb;22(1):31-37. doi: 10.1016/j.canrad.2017.07.049. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29269165.	P	No separa por tipo de cáncer
Chang 2014	Chang JY, Li H, Zhu XR, Liao Z, Zhao L, Liu A, Li Y, Sahoo N, Poenisch F, Gomez DR, Wu R, Gillin M, Zhang X. Clinical implementation of intensity modulated proton therapy for thoracic malignancies. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2014 Nov 15;90(4):809-18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.045. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25260491; PMCID: PMC4252731.	P	No separa por tipo de cáncer
Chang 2024	Chang C L, Lin K C, Chen W M, Shia B, Wu S Y. Comparing the oncologic outcomes of proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2024 190:8	P	No separa por tipo de cáncer
Chung 2013	Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2013 Sep 1;87(1):46-52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.030. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23778197.	P	No separa por tipo de cáncer
Combs 2013	Combs SE, Kessel K, Habermehl D, Haberer T, Jäkel O, Debus J. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors and tumors of the skull base. <i>Acta Oncol</i> . 2013 Oct;52(7):1504-9. doi: 10.3109/0284186X.2013.818255. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23962241.	P	No separa por tipo de cáncer
Dagan 2016	Dagan R, Bryant CM, Bradley JA, Indelicato DJ, Rutenberg M, Rotondo R, Morris CG, Mendenhall WM. A Prospective Evaluation of Acute Toxicity from Proton Therapy for Targets of the Parotid Region. <i>Int J Part Ther</i> . 2016 Fall;3(2):285-290. doi: 10.14338/IJPT-16-00010.2. Epub 2016 Dec 30. PMID: 31772979; PMCID: PMC6871618.	P	No separa por tipo de cáncer
Damico 2021	Damico NJ, Wu AK, Kharouta MZ, Eitan T, Pidikiti R, Jesseph FB, Smith M, Langmack C, Mattson DL, Dobbins D, Mansur DB, Machtay MX, Dorth JA, Choi S, Yao M, Bhatt AD. Proton Beam Therapy in the Treatment of Periorbital Malignancies. <i>Int J Part Ther</i> . 2021 Mar 26;7(4):42-51. doi: 10.14338/IJPT-20-00025.1. PMID: 33829072; PMCID: PMC8019573.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Demizu 2014	Demizu Y, Fujii O, Terashima K, Mima M, Hashimoto N, Niwa Y, Akagi T, Daimon T, Murakami M, Fuwa N. Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. <i>Strahlenther Onkol.</i> 2014 Feb;190(2):186-91. doi: 10.1007/s00066-013-0489-9. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24362502.	P	No separa por tipo de cáncer
Demizu 2017	Demizu Y, Mizumoto M, Onoe T, Nakamura N, Kikuchi Y, Shibata T, Okimoto T, Sakurai H, Akimoto T, Ono K, Daimon T, Murayama S. Proton beam therapy for bone sarcomas of the skull base and spine: A retrospective nationwide multicenter study in Japan. <i>Cancer Sci.</i> 2017 May;108(5):972-977. doi: 10.1111/cas.13192. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28182320; PMCID: PMC5448607.	P	No separa por tipo de cáncer
Doyen 2021	Doyen J, Sunyach MP, Almairac F, Bourg V, Naghavi AO, Duhil de Bénazé G, Claren A, Padovani L, Benezery K, Noël G, Hannoun-Lévi JM, Guede F, Giral J, Vidal M, Baudin G, Opitz L, Claude L, Bondiau PY. Early Toxicities After High Dose Rate Proton Therapy in Cancer Treatments. <i>Front Oncol.</i> 2021 Jan 14;10:613089. doi: 10.3389/fonc.2020.613089. PMID: 33520724; PMCID: PMC7842185.	P	No separa por tipo de cáncer
Dutz 2019	Dutz A, Lühr A, Agolli L, Troost EGC, Krause M, Baumann M, Vermeren X, Geismar D, Schapira EF, Bussiére M, Daly JE, Bussiére MR, Timmermann B, Shih HA, Löck S. Development and validation of NTCP models for acute side-effects resulting from proton beam therapy of brain tumours. <i>Radiother Oncol.</i> 2019 Jan;130:164-171. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.036. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30033385.	P	No separa por tipo de cáncer
Dutz 2020	Dutz A, Agolli L, Bütof R, Valentini C, Baumann M, Lühr A, Löck S, Krause M. Neurocognitive function and quality of life after proton beam therapy for brain tumour patients. <i>Radiother Oncol.</i> 2020 Feb;143:108-116. doi: 10.1016/j.radonc.2019.12.024. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044170.	P	No separa por tipo de cáncer
Dutz 2021	Dutz A, Lühr A, Agolli L, Bütof R, Valentini C, Troost EGC, Baumann M, Vermeren X, Geismar D, Lamba N, Lebow ES, Bussiére M, Daly JE, Bussiére MR, Krause M, Timmermann B, Shih HA, Löck S. Modelling of late side-effects following cranial proton beam therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2021 Apr;157:15-23. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.004. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33482232.	P	No separa por tipo de cáncer
Fan 2020	Fan D, Kang JJ, Fan M, Wang H, Lee A, Yu Y, Chen L, Jillian Tsai C, McBride SM, Riaz N, Gelblum DY, Neal BP, Fettes J, Dunn LA, Michel LS, Boyle JO, Cohen MA, Roman BR, Ganly I, Singh B, Wong RJ, Sherman EJ, Lee NY. Last-line local treatment with the Quad Shot regimen for previously irradiated head and neck cancers. <i>Oral Oncol.</i> 2020 May;104:104641. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104641. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32182548; PMCID: PMC68480112.	P	No separa por tipo de cáncer
Farnia 2016	Farnia B, Philip N, Georges RH, McAleer MF, Palmer M, Yang J, Allen PK, Martel MK, Mahajan A, McGovern SL. Re-irradiation of Recurrent Pediatric Brain Tumors after Initial Proton Therapy. <i>Int J Part Ther.</i> 2016 Summer;3(1):1-12. doi: 10.14338/IJPT-15-00036.1. Epub 2016 Aug 29. PMID: 31772970; PMCID: PMC6871582.	P	No separa por tipo de cáncer
Flechl 2023	Flechl B, Konrath L, Lütgendorf-Caucig C, Achtaewa M, Hug EB, Georg P. Preservation of Neurocognition after Proton Beam Radiation Therapy for Intracranial Tumors: First Results from REGI-MA-002015. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2023 Apr 1;115(5):1102-1114. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.09.081. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372610.	P	No separa por tipo de cáncer
Frank 2014	Frank SJ, Cox JD, Gillin M, Mohan R, Garden AS, Rosenthal DI, Gunn GB, Weber RS, Kies MS, Lewin JS, Munsell MF, Palmer MB, Sahoo N, Zhang X, Liu W, Zhu XR. Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2014 Jul 15;89(4):846-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.019. Epub 2014 May 24. PMID: 24867532; PMCID: PMC4171724.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Fukushima 2017	Fukushima H, Fukushima T, Suzuki R, Iwabuchi A, Hidaka K, Shinkai T, Masumoto K, Muroi A, Yamamoto T, Nakao T, Oshiro Y, Mizumoto M, Sakurai H, Sumazaki R. Comorbidity and quality of life in childhood cancer survivors treated with proton beam therapy. <i>Pediatr Int.</i> 2017 Oct;59(10):1039-1045. doi: 10.1111/ped.13323. PMID: 28503890.	P	No separa por tipo de cáncer
Fukushima 2023 A	Fukushima H, Mizumoto M, Suzuki R, Yamaki Y, Hosaka S, Inaba M, Tagawa M, Watanabe A, Okunushi T, Masumoto K, Muroi A, Sakurai H, Takada H. Gastrointestinal bleeding/ulcer among paediatric cancer patients after proton beam therapy. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2023 Jun 1;53(6):501-507. doi: 10.1093/jjco/hyad024. Erratum in: <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2023 May 08;; PMID: 36974697.	P	No separa por tipo de cáncer
Fukushima 2023 B	Fukushima H, Suzuki R, Yamaki Y, Hosaka S, Inaba M, Masumoto K, Muroi A, Tsurubuchi T, Okubo R, Hidaka K, Mi-zumoto M, Sakurai H, Takada H. Longitudinal health-related quality of life analysis in childhood cancer survivors after proton beam therapy. <i>Int J Clin Oncol.</i> 2023 Jul;28(7):928-939. doi: 10.1007/s10147-023-02353-7. Epub 2023 May 20. PMID: 37209157.	P	No separa por tipo de cáncer
Gordon 2021 B	Gordon K, Gulidov I, Semenov A, Golovanova O, Koryakin S, Makeenkova T, Ivanov S, Kaprin A. Proton re-irradiation of unresectable recurrent head and neck cancers. <i>Rep Pract Oncol Radiother.</i> 2021 Apr 14;26(2):203-210. doi: 10.5603/RPOR.a2021.0029. PMID: 34211770; PMCID: PMC8241301.	P	No separa por tipo de cáncer
Gram 2023	Gram D, Brodin NP, Björk-Eriksson T, Nysom K, Munck Af Rosenschöld P. The risk of radiation-induced neurocognitive impairment and the impact of sparing the hippocampus during pediatric proton cranial irradiation. <i>Acta Oncol.</i> 2023 Feb;62(2):134-140. doi: 10.1080/0284186X.2023.2176253. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36847433.	P	No separa por tipo de cáncer
Greenfield 201	Greenfield BJ, Jaramillo S, Abboud M, Mahajan A, Paulino AC, McGove n S, McAleer MF, Chintagumpala M, Okcu MF, Khatua S, Su J, Grosshans DR. Outcomes for pediatric patients with central nervous system germ cell tumors treated with proton therapy. <i>Clin Transl Radiat Oncol.</i> 2016 Sep 26;1:9-14. doi: 10.1016/j.ctro.2016.08.002. PMID: 29657988; PMCID: PMC5893478.	P	No separa por tipo de cáncer
Grewal 2020	Grewal AS, Rajasekaran K, Cannady SB, Chalian AA, Ghiam AF, Lin A, LiVolsi V, Lukens JN, Mitra N, Montone KT, Newman JG, O'Malley BW Jr., Rassekh CH, Weinstein GS, Swisher-McClure S. Pharyngeal-sparing radiation for head and neck carcinoma of unknown primary following TORS assisted workup. <i>Laryngoscope.</i> 2020 Mar;130(3):691-697. doi: 10.1002/lary.28200. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31411747.	P	No separa por tipo de cáncer
Gunn 2021	Gunn GB, Garden AS, Ye R, Ausat N, Dahlstrom KR, Morrison WH, Fuller CD, Phan J, Reddy JP, Shah SJ, Mayo LL, Chun SG, Chronowski GM, Moreno AC, Myers JN, Hanna EY, Esmaeli B, Gillison ML, Ferrarotto R, Hutcheson KA, Chambers MS, Ginsberg LE, El-Naggar AK, Rosenthal DI, Zhu XR, Frank SJ. Proton Therapy for Head and Neck Cancer: A 12-Year, Single-Institution Experience. <i>Int J Part Ther.</i> 2021 Jun 25;8(1):108-118. doi: 10.14338/IJPT-20-00065.1. PMID: 34285940; PMCID: PMC8270083.	P	No separa por tipo de cáncer
Gunther 2017	Gunther JR, Rahman AR, Dong W, Yehia ZA, Kebriaei P, Rondon G, Pinnix CC, Milgrom SA, Allen PK, Dabaja BS, Smith GL. Craniospinal irradiation prior to stem cell transplant for hematologic malignancies with CNS involvement: Effectiveness and toxicity after photon or proton treatment. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2017 Nov-Dec;7(6):e401-e408. doi: 10.1016/j.prro.2017.05.002. Epub 2017 May 10. PMID: 28666906; PMCID: PMC6033267.	P	No separa por tipo de cáncer
Hashimoto 2022 B	Hashimoto T, Demizu Y, Numajiri H, Isobe T, Fukuda S, Wakatsuki M, Yamashita H, Murayama S, Takamatsu S, Katoh H, Murata K, Kohno R, Arimura T, Matsuura T, Ito YM; Japan Radiological Society multi-institutional study group. Particle therapy using protons or carbon ions for cancer patients with cardiac implantable electronic devices (CIED): a retrospective multi-institutional study. <i>Jpn J Radiol.</i> 2022 May;40(5):525-533. doi: 10.1007/s11604-021-01218-1. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779984; PMCID: PMC9068656.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Hersh 2019	Hersh DS, Moore K, Nguyen V, Eljovich L, Choudhri AF, Lee-Diaz JA, Khan RB, Vaughn B, Klimo P. Evaluation and treatment of children with radiation-induced cerebral vasculopathy. J Neurosurg Pediatr. 2019 Sep 20;1-9. doi: 10.3171/2019.7.PEDS19188. Epub ahead of print. PMID: 31629322.	P	No separa por tipo de cáncer
Hidaka 2020	Hidaka K, Fukushima H, Hosaka S, Muroi A, Yamamoto T, Mizumoto M, Sakurai H, Takada H. Cognitive Functions of Pediatric Brain Tumor Survivors Treated With Proton Beam Therapy: A Case Series. J Pediatr Hematol Oncol. 2021 Nov 1;43(8):e1205-e1209. doi: 10.1097/MPH.0000000000002011. PMID: 33235149.	P	No separa por tipo de cáncer
Ho 2018	Ho JC, Nguyen QN, Li H, Allen PK, Zhang X, Liao Z, Zhu XR, Gomez D, Lin SH, Gillin M, Komaki R, Hahn S, Chang JY. Reirradiation of thoracic cancers with intensity modulated proton therapy. Pract Radiat Oncol. 2018 Jan-Feb;8(1):58-65. doi: 10.1016/j.prro.2017.07.002. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28867546.	P	No separa por tipo de cáncer
Holliday 2016	Holliday E, Bhattasali O, Kies MS, Hanna E, Garden AS, Rosenthal DI, Morrison WH, Gunn GB, Phan J, Zhu XR, Zhang X, Frank SJ. Postoperative Intensity-Modulated Proton Therapy for Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma. Int J Part Ther. 2016 Mar;2(4):533-543. doi: 10.14338/IJPT-15-00032.1. Epub 2016 Mar 24. PMID: 31772965; PMCID: PMC6871643.	P	No separa por tipo de cáncer
Hong 2016	Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, Kwak EL, Allen JN, Clark JW, Goyal L, Murphy JE, Javle MM, Wolfgang JA, Drapek LC, Arellano RS, Mamon HJ, Mullen JT, Yoon SS, Tanabe KK, Ferrone CR, Ryan DP, DeLaney TF, Crane CH, Zhu AX. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):460-8. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2710. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26668346; PMCID: PMC4872014.	P	No separa por tipo de cáncer
Hong 2017	Hong TS, Wo JY, Borger DR, Yeap BY, McDonnell EI, Willers H, Blaszkowsky LS, Kwak EL, Allen JN, Clark JW, Tanguturi S, Goyal L, Murphy JE, Wolfgang JA, Drapek LC, Arellano RS, Mamon HJ, Mullen JT, Tanabe KK, Ferrone CR, Ryan DP, Iafrate AJ, DeLaney TF, Zhu AX. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 1;109(9). doi: 10.1093/jnci/djx031. PMID: 28954285.	P	No separa por tipo de cáncer
Huang 2023	Huang Q, Hu J, Hu W, Gao J, Yang J, Qiu X, Zhang H, Lu JJ, Kong L. Preliminary clinical outcomes of head and neck squamous cell carcinoma treated with particle beam radiation therapy. Cancer Med. 2023 Jun;12(11):12128-12138. doi: 10.1002/cam4.5902. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37039275; PMCID: PMC10278483.	p	No separa por tipo de cáncer
Ioakeim-loannidou 2023	Ioakeim-loannidou M, Giantsoudi D, Niemierko A, Sethi R, Kim DW, Yock TI, Tarbell NJ, Simeone FJ, MacDonald SM. Effects of Proton Craniospinal Radiation on Vertebral Body Growth Retardation in Children. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023 Mar 1;115(3):572-580. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.08.055. Epub 2022 Aug 31. PMID: 36055432.	P	No separa por tipo de cáncer
Jazmati 2021	Jazmati D, Steinmeier T, Ahamd Khalil D, Frisch S, Peters S, Schulze Schleithoff S, Bäumer C, Rutkowski S, Frühwald MC, Blase C, Tippelt S, Timmermann B. Feasibility of Proton Beam Therapy for Infants with Brain Tumours: Experiences from the Prospective KiProReg Registry Study. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021 Jul;33(7):e295-e304. doi: 10.1016/j.clon.2021.03.006. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33820696.	P	No separa por tipo de cáncer
Jeans 2022	Jeans EB, Shiraishi S, Manzar G, Morris LK, Amundson A, McGee LA, Rwigema JC, Neben-Wittich M, Routman DM, Ma DJ, Patel SH, Foote RL, Lester SC. An comparison of acute toxicities and patient-reported outcomes between intensity-modulated proton therapy and volumetric-modulated arc therapy after ipsilateral radiation for head and neck cancers. Head Neck. 2022 Feb;44(2):359-371. doi: 10.1002/hed.26937. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34859516.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Kang 2020	Kang KH, Lebow ES, Niemierko A, Bussi�re MR, Dewyer NA, Daly J, McKenna MJ, Lee DJ, Loeffler JS, Busse PM, Shih HA. Proton therapy for head and neck paragangliomas: A single institutional experience. <i>Head Neck</i> . 2020 Apr;42(4):670-677. doi: 10.1002/hed.26044. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31850601.	P	No separa por tipo de cáncer
Kase 2012	Kase Y, Yamashita H, Fuji H, Yamamoto Y, Pu Y, Tsukishima C, Murayama S. A treatment planning comparison of passive-scattering and intensity-modulated proton therapy for typical tumor sites. <i>J Radiat Res</i> . 2012;53(2):272-80. doi: 10.1269/jrr.11136. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22129564.	P	No separa por tipo de cáncer
Kim 2022	Kim KN, Harton J, Mitra N, Lukens JN, Lin A, Amaniera I, Doucette A, Gabriel P, Baumann B, Metz J, Wojcieszynski A. Acute toxicity in patients treated with concurrent chemoradiotherapy with proton versus intensity-modulated radiation therapy for nonmetastatic head and neck cancers. <i>Head Neck</i> . 2022 Nov;44(11):2386-2394. doi: 10.1002/hed.27146. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35822438.	P	No separa por tipo de cáncer
Kitpanit 2020	Kitpanit S, Lee A, Pitter KL, Fan D, Chow JCH, Neal B, Han Z, Fox P, Sine K, Mah D, Dunn LA, Sherman EJ, Michel L, Ganly I, Wong RJ, Boyle JO, Cohen MA, Singh B, Brennan CW, Gavrilovic IT, Hatzoglou V, O'Malley B, Zakeri K, Yu Y, Chen L, Gelblum DY, Kang JJ, McBride SM, Tsai CJ, Riaz N, Lee NY. Temporal Lobe Necrosis in Head and Neck Cancer Patients after Proton Therapy to the Skull Base. <i>Int J Part Ther</i> . 2020 Spring;6(4):17-28. doi: 10.14338/IJPT-20-00014.1. Epub 2020 May 28. PMID: 32582816; PMCID: PMC7302730.	P	No separa por tipo de cáncer
Konig 2019	König L, Bougattf N, Hörner-Rieber J, Chaudhri N, Mielte T, Kl�ter S, Haefner MF, Rieken S, Haberer T, Debus J, Herfarth K. Consolidative mediastinal irradiation of malignant lymphoma using active scanning proton beams: clinical outcome and dosimetric comparison. <i>Strahlenther Onkol</i> . 2019 Jul;195(7):677-687. English. doi: 10.1007/s00066-019-01460-7. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30972453.	P	No separa por tipo de cáncer
Kroeze 2021	Kroeze SGC, Mackeprang PH, De Angelis C, Pica A, Bachtiary B, Kliebsch UL, Weber DC. A Prospective Study on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes in Adult Brain Tumor Patients Treated with Pencil Beam Scanning Proton Therapy. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Sep 29;13(19):4892. doi: 10.3390/cancers13194892. PMID: 34638375; PMCID: PMC8507714.	P	No separa por tipo de cáncer
Langegard 2019	Langegård U, Johansson B, Bj�rk-Eriksson T, Fransson P, Ohlsson-Nevo E, S�jv�ll K, Ahlberg K. Symptom Clusters in Patients With Brain Tumors Undergoing Proton Beam Therapy. <i>Oncol Nurs Forum</i> . 2019 May 1;46(3):349-363. doi: 10.1188/19.ONF.349-363. PMID: 31007260.	P	No separa por tipo de cáncer
Langegard 2021	Langegård U, Fransson P, Johansson B, Ohlsson-Nevo E, S�jv�ll K, Ahlberg K; Proton Care Study Group. Development and initial psychometric evaluation of a radiotherapy-related symptom assessment tool, based on data from patients with brain tumours undergoing proton beam therapy. <i>Scand J Caring Sci</i> . 2021 Sep;35(3):796-804. doi: 10.1111/scs.12894. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32720338.	P	No separa por tipo de cáncer
Lee 2019	Lee A, Kang J, Yu Y, McBride S, Riaz N, Cohen M, Sherman E, Michel L, Lee N, Tsai CJ. Trends and Disparities of Proton Therapy Use among Patients with Head and Neck Cancer: Analysis from the National Cancer Database (2005-14). <i>Int J Part Ther</i> . 2019 Spring;5(4):1-10. doi: 10.14338/IJPT-19-00051.1. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31773036; PMCID: PMC6871620.	P	No separa por tipo de cáncer
Lee 2021	Lee SU, Yang K, Moon SH, Suh YG, Yoo GS. Patterns of Proton Beam Therapy Use in Clinical Practice between 2007 and 2019 in Korea. <i>Cancer Res Treat</i> . 2021 Oct;53(4):935-943. doi: 10.4143/crt.2021.409. Epub 2021 May 17. PMID: 34015892; PMCID: PMC8524026.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Lee 2023	Lee A, Woods R, Mahfouz A, Kitpanit S, Cartano O, Mohamed N, Youssef I, Marqueen K, Sine K, Mah D, Neal B, Zakeri K, Kang JJ, Riaz N, Yu Y, McBride SM, Chen LD, Tsai CJ, Gelblum DY, Press RH, Michel LS, Sherman EJ, Pfister D, Dunn LA, Ho AL, Fettes J, Wong RJ, Boyle JO, Singh B, Cracchiolo JR, Ganly I, Cohen MA, Lee NY. Evaluation of Proton Therapy Reirradiation for Patients With Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. JAMA Netw Open. 2023 Jan 3;6(1):e2250607. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50607. PMID: 36689229; PMCID: PMC9871797.	P	No separa por tipo de cáncer
Li 2023	Li Y, Mizumoto M, Oshiro Y, Nitta H, Saito T, Iizumi T, Kawano C, Yamaki Y, Fukushima H, Hosaka S, Maruo K, Kamizawa S, Sakurai H. A Retrospective Study of Renal Growth Changes after Proton Beam Therapy for Pediatric Malignant Tumor. Curr Oncol. 2023 Jan 24;30(2):1560-1570. doi: 10.3390/currenol30020120. PMID: 36826081; PMCID: PMC9955816.	P	No separa por tipo de cáncer
Lin 2016	Lin LL, Kirk M, Scholey J, Taku N, Kiely JB, White B, Both S. Initial Report of Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Posthysterectomy Patients With Gynecologic Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 May 1;95(1):181-189. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2205. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26372435.	P	No separa por tipo de cáncer
Linton 2015	Linton OR, Moore MG, Brigrance JS, Summerlin DJ, McDonald MW. Proton therapy for head and neck adenoid cystic carcinoma: initial clinical outcomes. Head Neck. 2015 Jan;37(1):117-24. doi: 10.1002/hed.23573. PMID: 25646551.	P	No separa por tipo de cáncer
Liu 2020	Liu C, Patel SH, Shan J, Schild SE, Vargas CE, Wong WW, Ding X, Bues M, Liu W. Robust Optimization for Intensity Modulated Proton Therapy to Redistribute High Linear Energy Transfer from Nearby Critical Organs to Tumors in Head and Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 May 1;107(1):181-193. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.013. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31987967.	P	No separa por tipo de cáncer
Lutgendorf-Caucig 2024	Lütgendorf-Caucig DMC, Pelak DMM, Hug PDE, Flechl DMIB, Surböck DMB, Marosi PDMC, Mock DMU, Zach L, Mardor PDMY, Furman O, Hentschel H, Gora J, Fossati PDMP, Stock PM, Graichen U, Klee PDIS, Georg PDMP. Prospective analysis of radiation-induced contrast enhancement (RICE) and health-related quality of life following proton therapy for CNS and skull base tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024 Jan 18:S0360-3016(24)00016-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.007. Epub ahead of print. PMID: 38244874.	P	No separa por tipo de cáncer
Ma 2018	Ma J, Lok BH, Zong J, Gutiontov SI, Cai X, Bell AC, Shcherba M, Xiao H, Sherman EJ, Tsai CJ, Riaz N, McBride SM, Cahlon O, Lee NY. Proton Radiotherapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancers with Palliative Quad Shot. Int J Part Ther. 2018 Spring;4(4):10-19. doi: 10.14338/IJPT-18-00003.1. PMID: 30246055; PMCID: PMC6145811.	P	No separa por tipo de cáncer
Maquilan 2014	Maquilan G, Grover S, Alonso-Basanta M, Lustig RA. Acute toxicity profile of patients with low-grade gliomas and meningioma receiving proton therapy. Am J Clin Oncol. 2014 Oct;37(5):438-43. doi: 10.1097/COC.0b013e31827de86b. PMID: 23388559.	P	No separa por tipo de cáncer
Martinsson 2023	Martinsson U, Svård AM, Witt Nyström P, Embring A, Askild A, Agrup M, Haugen H, Fröjd C, Engellau J, Nilsson MP, Isacson U, Kristensen I, Blomstrand M. Complications after proton radiotherapy in children, focusing on severe late complications. A complete Swedish cohort 2008-2019. Acta Oncol. 2023 Oct;62(10):1348-1356. doi: 10.1080/0284186X.2023.2260946. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37768736.	P	No separa por tipo de cáncer
McDonald 2016	McDonald MW, Zolali-Meybodi O, Lehnert SJ, Estabrook NC, Liu Y, Cohen-Gadol AA, Moore MG. Reirradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer With Proton Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Nov 15;96(4):808-819. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.037. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27788954.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Meerz 2021	Meerz A, Deville SS, Müller J, Cordes N. Comparative Therapeutic Exploitability of Acute Adaptation Mechanisms to Photon and Proton Irradiation in 3D Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Cultures. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Mar 10;13(6):1190. doi: 10.3390/cancers13061190. Erratum in: <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Dec 01;13(23). PMID: 33801853; PMCID: PMC8000891.	P	No separa por tipo de cáncer
Meixner 2023	Meixner E, Wark A, Forster T, Weykamp F, Lang K, König L, Lindel K, Oelmann-Avendano JT, Krisam J, Schneeweiss A, Ellerbrock M, Mielke T, Hörner-Rieber J, Herfarth K, Debus J, Arians N. Health-related quality of life and patient-reported symptoms after postoperative proton beam radiotherapy of cervical and endometrial cancer: 2-year results of the prospective phase II APROVE-trial. <i>Radiat Oncol</i> . 2023 Jan 9;18(1):5. doi: 10.1186/s13014-023-02198-4. PMID: 36624483; PMCID: PMC9827629.	P	No separa por tipo de cáncer
Mizumoto 2013	Mizumoto M, Okumura T, Ishikawa E, Yamamoto T, Takano S, Matsumura A, Oshiro Y, Ishikawa H, Sakurai H, Tsuboi K. Reirradiation for recurrent malignant brain tumor with radiotherapy or proton beam therapy. Technical considerations based on experience at a single institution. <i>Strahlenther Onkol</i> . 2013 Aug;189(8):656-63. doi: 10.1007/s00066-013-0390-6. Epub 2013 Jul 5. PMID: 23824106.	P	No separa por tipo de cáncer
Mizumoto 2017	Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Sakurai H. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. <i>Cancer Sci</i> . 2017 Mar;108(3):444-447. doi: 10.1111/cas.13140. PMID: 28004469; PMCID: PMC5378281.	P	No separa por tipo de cáncer
Mollerberg 2021	Möllerberg ML, Langegård U, Johansson B, Ohlsson-Nevo E, Fransson P, Ahlberg K, Witt-Nyström P, Sjövall K. Evaluation of skin reactions during proton beam radiotherapy - Patient-reported versus clinician-reported. <i>Tech Innov Patient Support Radiat Oncol</i> . 2021 Jun 19;19:11-17. doi: 10.1016/j.tipsro.2021.05.001. PMID: 34195393; PMCID: PMC8233127.	P	No separa por tipo de cáncer
Morimoto 2014	Morimoto K, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M, Terashima K, Fujii O, Otsuki N, Murakami M, Fuwa N, Nibu K. Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion. <i>Jpn J Clin Oncol</i> . 2014 May;44(5):428-34. doi: 10.1093/jjco/hyu010. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24620027.	P	No separa por tipo de cáncer
Moteabbed 2014	Moteabbed M, Yock TI, Paganetti H. The risk of radiation-induced second cancers in the high to medium dose region: a comparison between passive and scanned proton therapy, IMRT and VMAT for pediatric patients with brain tumors. <i>Phys Med Biol</i> . 2014 Jun 21;59(12):2883-99. doi: 10.1088/0031-9155/59/12/2883. Epub 2014 May 15. PMID: 24828559.	P	No separa por tipo de cáncer
Ng 2017	Ng SP, Wang H, Fuller C, Gunn G B, Garden A, Morrison W, Shah S, Hanna E, Su S, Rosenthal D. Patient outcomes after reirradiation of small skull base tumours using stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT) or proton therapy (PRT). <i>Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology</i> . 2017 61:118	P	No separa por tipo de cáncer
Ng 2020	Ng SP, Wang H, Pollard C 3rd, Nguyen T, Bahig H, Fuller CD, Gunn GB, Garden AS, Reddy JP, Morrison WH, Shah S, Rosenthal DI, Frank SJ, Guha-Thakurta N, Ferrarotto R, Hanna EY, Su SY, Phan J. Patient Outcomes after Reirradiation of Small Skull Base Tumors using Stereotactic Body Radiotherapy, Intensity Modulated Radiotherapy, or Proton Therapy. <i>J Neurol Surg B Skull Base</i> . 2020 Dec;81(6):638-644. doi: 10.1055/s-0039-1694052. Epub 2019 Jul 31. PMID: 33381367; PMCID: PMC7755504.	P	No separa por tipo de cáncer
Odei 2017	Odei B, Frandsen JE, Boothe D, Ermoian RP, Poppe MM. Patterns of Care in Proton Radiation Therapy for Pediatric Central Nervous System Malignancies. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2017 Jan 1;97(1):60-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.011. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27816365.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Pan 2017	Pan HY, Jiang J, Shih YT, Smith BD. Adoption of Radiation Technology Among Privately Insured Nonelderly Patients With Cancer in the United States, 2008 to 2014: A Claims-Based Analysis. J Am Coll Radiol. 2017 Aug;14(8):1027-1033.e2. doi: 10.1016/j.jacr.2017.02.040. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28408078.	P	No separa por tipo de cáncer
Park 2017	Park Y, Yu ES, Ha B, Park HJ, Kim JH, Kim JY. Neurocognitive and Psychological Functioning of Children with an Intra-cranial Germ Cell Tumor. Cancer Res Treat. 2017 Oct;49(4):960-969. doi: 10.4143/crt.2016.204. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28052648; PMCID: PMC5654151.	P	No separa por tipo de cáncer
Pelak 2020	Pelak MJ, Walser M, Bachtiary B, Hrbacek J, Lomax AJ, Kliebsch UL, Beer J, Pica A, Malyapa R, Weber DC. Clinical outcomes of head and neck adenoid cystic carcinoma patients treated with pencil beam-scanning proton therapy. Oral Oncol. 2020 Aug;107:104752. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104752. Epub 2020 May 12. PMID: 32413727.	P	No separa por tipo de cáncer
Pelak 2022	Pelak MJ, Flechl B, Hug E, Galalae R, Konrath L, Góra J, Fossati P, Lütgendorf-Caucig C, Tubin S, Konstantinovic R, Mock U, Fussl C, Georg P. Normofractionated and moderately hypofractionated proton therapy: comparison of acute toxicity and early quality of life outcomes. Front Oncol. 2022 Aug 16;12:962697. doi: 10.3389/fonc.2022.962697. PMID: 36052240; PMCID: PMC9425455.	P	No separa por tipo de cáncer
Peterson 2019	Peterson RK, Katzenstein JM. Working memory and processing speed among pediatric brain tumor patients treated with photon or proton beam radiation therapy. Children's Health Care. 2019 Apr 3;48(2):131-41.	P	No separa por tipo de cáncer
Petrucelli 2023	Petrucelli M, Parent A, Holwell M, Dama H, Tsui G, Liu ZA, Tsang DS. Estimating Potential Benefits to Neu cognition with Proton Therapy in Adults with Brain Tumors. Int J Part Ther. 2023 Mar 16;9(4):261-268. doi: 10.14338/IJPT-22-00024.1. PMID: 37169009; PMCID: PMC10166017.	P	No separa por tipo de cáncer
Phan 2016	Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Beadle B, Ma D, Zafereo ME, Hutcheson KA, Kupferman ME, William WN Jr, Frank SJ. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Proton Therapy: Outcomes and Analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Sep 1;96(1):30-41. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.053. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27325480.	P	No separa por tipo de cáncer
Pollard 2017	Pollard C 3rd, Nguyen TP, Ng SP, Frank SJ, Garden AS, Gunn GB, Fuller CD, Beadle BM, Morrison WH, Shah SJ, Wang H, Tung S, Wang C, Ginsberg LD, Zafereo ME, Sturgis EM, Su SY, Hanna EY, Rosenthal DI, Phan J. Clinical outcomes after local field conformal reirradiation of patients with retropharyngeal nodal metastasis. Head Neck. 2017 Oct;39(10):2079-2087. doi: 10.1002/hed.24872. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28741749.	P	No separa por tipo de cáncer
Pollock 2023	Pollock AE, Risher H, Berger M, Roque DM, Rao G, Nichols EM, Mohindra P. Clinical Outcomes of Intensity Modulated Proton Therapy Reirradiation for Gynecologic Malignancies. Adv Radiat Oncol. 2023 Feb 25;8(4):101191. doi: 10.1016/j.adro.2023.101191. PMID: 37213483; PMCID: PMC10196228.	P	No separa por tipo de cáncer
Pollock 2023	Pollock AE, Risher H, Berger M, Roque DM, Rao G, Nichols EM, Mohindra P. Clinical Outcomes of Intensity Modulated Proton Therapy Reirradiation for Gynecologic Malignancies. Adv Radiat Oncol. 2023 Feb 25;8(4):101191. doi: 10.1016/j.adro.2023.101191. PMID: 37213483; PMCID: PMC10196228.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Rao 2021	Rao AD, Sun K, Zhu M, Mossahebi S, Sabouri P, Houser T, Jatczak J, Zakhary M, Regine WF, Miller RC, Bentzen S, Mishra MV. Plan quality effects of maximum monitor unit constraints in pencil beam scanning proton therapy for central nervous system and skull base tumors. <i>Radiother Oncol.</i> 2021 Jul;160:18-24. doi: 10.1016/j.radonc.2021.03.016. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33753157.	P	No separa por tipo de cáncer
Rieber 2015	Rieber JG, Kessel KA, Witt O, Behnisch W, Kulozik AE, Debus J, Combs SE. Treatment tolerance of particle therapy in pediatric patients. <i>Acta Oncol.</i> 2015 Jul;54(7):1049-55. doi: 10.3109/0284186X.2014.998273. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25615893.	P	No separa por tipo de cáncer
Rieken 2012	Rieken S, Habermehl D, Haberer T, Jaekel O, Debus J, Combs SE. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors delivered with active raster scanning at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): early treatment results and study concepts. <i>Radiat Oncol.</i> 2012 Mar 21;7:41. doi: 10.1186/1748-717X-7-41. PMID: 22436135; PMCID: PMC3338358.	P	No separa por tipo de cáncer
Romesser 2016 B	Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, Fox JL, Mah D, Garg MK, Han-Chih Chang J, Lee NY. Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2016 May 1;95(1):386-395. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.036. Epub 2016 Feb 17. PMID: 27084656; PMCID: PMC4997784.	P	No separa por tipo de cáncer
Roth 2020	Roth AK, Ris MD, Orobio J, Xue J, Mahajan A, Paulino AC, Grosshans D, Okcu MF, Chintagumpala M, Kahalley LS. Cognitive mediators of adaptive functioning outcomes in survivors of pediatric brain tumors treated with proton radiotherapy. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2020 Feb;67(2):e28064. doi: 10.1002/pbc.28064. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31736188; PMCID: PMC7433211.	P	No separa por tipo de cáncer
Ryckman 2019	Ryckman JM, Ganesan V, Kusi Appiah A, Zhang C, Verma V. National practice patterns of proton versus photon therapy in the treatment of adult patients with primary brain tumors in the United States. <i>Acta Oncol.</i> 2019 Jan;58(1):66-73. doi: 10.1080/0284186X.2018.1512755. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30280620.	P	No separa por tipo de cáncer
Sabin 2013	Sabin ND, Merchant TE, Harrelld JH, Patay Z, Klimo P Jr, Qaddoumi I, Armstrong GT, Wright K, Gray J, Indelicato DJ, Gajjar A. Imaging changes in very young children with brain tumors treated with proton therapy and chemotherapy. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2013 Feb;34(2):446-50. doi: 10.3174/ajnr.A3219. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22821924; PMCID: PMC3573244.	P	No separa por tipo de cáncer
Sands 2016	Sands SA. Proton Beam Radiation Therapy: The Future May Prove Brighter for Pediatric Patients With Brain Tumors. <i>J Clin Oncol.</i> 2016 Apr 1;34(10):1024-6. doi: 10.1200/JCO.2015.65.4350. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26811526; PMCID: PMC5580923.	P	No separa por tipo de cáncer
Sas-Korczynska 2017	Sas-Korczyńska B, Pluta E, Chrostowska A, Martynów D, Patla A, Skóra T, Wojton-Dziewońska D, Góra E, Kabat D, Kislewicz K, Kajdrowicz T. The tolerance of proton radiotherapy—preliminary results. <i>Nowotwory. Journal of Oncology.</i> 2017;67(3):157-61.	P	No separa por tipo de cáncer
Schneider 2013	Schneider RA, Vitolo V, Albertini F, Koch T, Ares C, Lomax A, Goitein G, Hug EB. Small bowel toxicity after high dose spot scanning-based proton beam therapy for paraspinal/retroperitoneal neoplasms. <i>Strahlenther Onkol.</i> 2013 Dec;189(12):1020-5. doi: 10.1007/s00066-013-0432-0. Epub 2013 Sep 21. PMID: 24052010.	P	No separa por tipo de cáncer
Sha 2021	Sha X, Duan J, Lin X, Zhu J, Zhang R, Sun T, Wang H, Meng X, Yin Y. A New Proton Therapy Solution Provides Superior Cardiac Sparing Compared With Photon Therapy in Whole Lung Irradiation for Pediatric Tumor Patients. <i>Front Oncol.</i> 2021 Feb 2;10:611514. doi: 10.3389/fonc.2020.611514. PMID: 33604292; PMCID: PMC7884855.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Sharma 2023	Sharma DS, Padanthaiyil NM, Krishnan G, Arjunan M, Reddy AK, Mahmood S, Gayen S, Thiagarajan R, Gaikwad U, Sudarsan RT, Chilukuri S, Jalali R. Critical Appraisal of Paediatric Embryonal Cancers Treated with Image-guided Intensity-modulated Proton Therapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2023 Apr;35(4):227-236. doi: 10.1016/j.clon.2022.12.003. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36609026.	P	No separa por tipo de cáncer
Sheikh 2022	Sheikh S, Kharouta MZ, Pidikiti R, Damico NJ, Choi S, Dorth JA, Mansur DB, Machtay MX, Yao M, Bhatt AD. Proton Beam Therapy for Locally Advanced Head and Neck Tumors: An Analysis of Dosimetric and Clinical Outcomes. Am J Clin Oncol. 2022 Feb 1;45(2):81-87. doi: 10.1097/COC.0000000000000883. PMID: 35073281.	P	No separa por tipo de cáncer
Sherry 2021	Sherry AD, Pasalic D, Gunn GB, Fuller CD, Phan J, Rosenthal DI, Morrison WH, Sturgis EM, Gross ND, Gillison ML, Ferrarotto R, El-Naggar AK, Garden AS, Frank SJ. Proton Beam Therapy for Head and Neck Carcinoma of Unknown Primary: Toxicity and Quality of Life. Int J Part Ther. 2021 Jun 25;8(1):234-247. doi: 10.14338/IJPT-20-00034.1. PMID: 34285950; PMCID: PMC8270080.	P	No separa por tipo de cáncer
Shiba 2023	Shiba S, Yamanaka M, Matsumoto K, Yamano A, Shimo T, Suzuki S, Yagihashi T, Nitta K, Ohno T, Tokuyue K, Omura M. Relative Biological Effectiveness Values of Spot-scanning Proton Beam Therapy at Shonan Kamakura General Hospital. In Vivo. 2023 May-Jun;37(3):1016-1021. doi: 10.21873/in vivo.13175. PMID: 37103115; PMCID: PMC10187997.	P	No separa por tipo de cáncer
Singh 2023	Singh A, Kitpanit S, Neal B, Yorke E, White C, Yom SK, Randazzo JD, Wong RJ, Huryn JM, Tsai CJ, Zakeri K, Lee NY, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the Jaw Following Proton Radiation Therapy for Patients With Head and Neck Cancer. JA-MA Otolaryngol Head Neck Surg. 2023 Feb 1;149(2):151-159. doi: 10.1001/jamaoto.2022.4165. PMID: 36547968; PMCID: PMC9912132.	P	No separa por tipo de cáncer
Song 2014	Song S, Park HJ, Yoon JH, Kim DW, Park J, Shin D, Shin SH, Kang HJ, Kim SK, Phi JH, Kim JY. Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. Acta Oncol. 2014 Sep;53(9):1158-64. doi: 10.3109/0284186X.2014.887225. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24913151.	P	No separa por tipo de cáncer
Spiotto 2021	Spiotto MT, McGovern SL, Gunn GB, Grosshans D, McAleer MF, Frank SJ, Paulino AC. Proton Radiotherapy to Reduce Late Complications in Childhood Head and Neck Cancers. Int J Part Ther. 2021 Jun 25;8(1):155-167. doi: 10.14338/IJPT-20-00069.1. PMID: 34285943; PMCID: PMC8270100.	P	No separa por tipo de cáncer
Stick 2022	Stick LB, Lægdsmand PMT, Bjerre HL, Høyer M, Jensen K, Jensen MF, Kronborg MB, Offersen BV, Kronborg CJS. Spot-scanning proton therapy for targets with adjacent cardiac implantable electronic devices - Strategies for breast and head & neck cancer. Phys Imaging Radiat Oncol. 2022 Feb 19;21:66-71. doi: 10.1016/j.phro.2022.02.006. PMID: 35243034; PMCID: PMC8861136.	P	No separa por tipo de cáncer
Stokkevåg 2019	Stokkevåg CH, Indelicato DJ, Herfarth K, Magelssen H, Evensen ME, Ugland M, Nordberg T, Nystad TA, Hægeland C, Alsaker MD, Ulven K, Dale JE, Engeseth GM, Boer CG, Toussaint L, Kornerup JS, Pettersen HES, Brydøy M, Brandal P, Muren LP. Normal tissue complication probability models in plan evaluation of children with brain tumors referred to proton therapy. Acta Oncol. 2019 Oct;58(10):1416-1422. doi: 10.1080/0284186X.2019.1643496. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31364899.	P	No separa por tipo de cáncer
Stromberger 2016	Stromberger C, Cozzi L, Budach V, Fogliata A, Ghadjar P, Wlodarczyk W, Jamil B, Raguse JD, Böttcher A, Marnitz S. Unilateral and bilateral neck SIB for head and neck cancer patients : Intensity-modulated proton therapy, tomotherapy, and Rapi-dArc. Strahlenther Onkol. 2016 Apr;192(4):232-9. doi: 10.1007/s00066-016-0945-4. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26852243.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Stross 2020	Stross WC, Malouff TD, Waddle MR, Miller RC, Peterson J, Trifiletti DM. P oton beam therapy utilization in adults with primary brain tumors in the United States. J Clin Neurosci. 2020 May;75:112-116. doi: 10.1016/j.jocn.2020.03.011. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32184042.	P	No separa por tipo de cáncer
Stuschke 2013	Stuschke M, Kaiser A, Abu-Jawad J, Pöttgen C, Levegrün S, Farr J. Re-irradiation of recurrent head and neck carcinomas: comparison of robust intensity modulated proton therapy treatment plans with helical tomotherapy. Radiat Oncol. 2013 Apr 20;8:93. doi: 10.1186/1748-717X-8-93. PMID: 23601204; PMCID: PMC3648492.	P	No separa por tipo de cáncer
Stutzer 2017	Stützer K, Jakobi A, Bandurska-Luque A, Barczyk S, Arnsmeier C, Löck S, Richter C. Potential proton and photon dose degradation in advanced head and neck cancer patients by intrathrapy changes. J Appl Clin Med Phys. 2017 Nov;18(6):104-113. doi: 10.1002/acm2.12189. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28921843; PMCID: PMC5689930.	P	No separa por tipo de cáncer
Sumita 2016	Sumita K, Harada H, Asakura H, Ogawa H, Onoe T, Murayama S, Nakamura S, Tanigawa N, Takahashi T, Nishimura T. Re-irradiation for locoregionally recurrent tumors of the thorax: a single-institution, retrospective study. Radiat Oncol. 2016 Aug 2;11:104. doi: 10.1186/s13014-016-0673-z. PMID: 27485533; PMCID: PMC4971641.	P	No separa por tipo de cáncer
Takagi 2014	Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M, Terashima K, Fujii O, Jin D, Niwa Y, Morimoto K, Akagi T, Daimon T, Sasaki R, Hishikawa Y, Abe M, Murakami M, Fuwa N. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Radiother Oncol. 2014 Dec;113(3):364-70. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.031. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25467004.	P	No separa por tipo de cáncer
Tambas 2022	Tambas M, van der Laan HP, Steenbakkers RJHM, Doyen J, Timmermann B, Orlandi E, Hoyer M, Haustermans K, Georg P, Burnet NG, Gregoire V, Calugaru V, Troost EGC, Hoebers F, Calvo FA, Widder J, Eberle F, van Vulpen M, Maingon P, Skóra T, Weber DC, Bergfeldt K, Kubes J, Langendijk JA. Current practice in proton therapy delivery in adult cancer patients across Europe. Radiother Oncol. 2022 Feb;167:7-13. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.004. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902370.	P	No separa por tipo de cáncer
Tambas 2022	Tambas M, van der Laan HP, van der Schaaf A, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA. A Decision Support Tool to Optimize Selection of Head and Neck Cancer Patients for Proton Therapy. Cancers (Basel). 2022 Jan 28;14(3):681. doi: 10.3390/cancers14030681. PMID: 35158949; PMCID: PMC8833534.	P	No separa por tipo de cáncer
Tubin 2022	Tubin S, Fossati P, Carlino A, Martino G, Gora J, Stock M, Hug E. Novel Carbon Ion and Proton Partial Irradiation of Recurrent Unresectable Bulky Tumors (Particle-PATHY): Early Indication of Effectiveness and Safety. Cancers (Basel). 2022 Apr 29;14(9):2232. doi: 10.3390/cancers14092232. PMID: 35565361; PMCID: PMC9101845.	P	No separa por tipo de cáncer
Uematsu 2023	Uematsu M, Nakajima H, Hosono A, Kiyohara H, Hirota A, Takahashi N, Fukuda M, Kusuha S, Nakao T, Funasaka C, Kondoh C, Harano K, Matsubara N, Naito Y, Akimoto T, Mukohara T. Safety of immune checkpoint inhibitors after proton beam therapy in head and neck mucosal melanoma: a case series. Melanoma Res. 2023 Dec 1;33(6):547-552. doi: 10.1097/CMR.0000000000000924. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37696254.	p	No separa por tipo de cáncer
Vogel 2018	Vogel J, Both S, Kirk M, Chao HH, Bagatell R, Li Y, Womer R, Balamuth N, Reilly A, Kurtz G, Lustig R, Tochner Z, Hill-Kayser C. Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2). doi: 10.1002/pbc.26858. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29058370.	P	No separa por tipo de cáncer

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Wang 2023	Wang M, Zhu Y, Ju Y, Long T, Jin L, Zhang J, Zhao Y, Wang H, Wu R. Changes in Nutritional Status of Cancer Patients Undergoing Proton Radiation Therapy Based on Real-World Data. J Healthc Eng. 2023 Feb 14;2023:9260747. doi: 10.1155/2023/9260747. PMID: 36824406; PMCID: PMC9943601.	P	No separa por tipo de cáncer
Xiang 2020	Xiang M, Chang DT, Pollom EL. Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy. Cancer. 2020 Aug 1;126(15):3560-3568. doi: 10.1002/cncr.32938. Epub 2020 May 19. PMID: 32426866.	P	No separa por tipo de cáncer
Yamaguchi 2023	Yamaguchi H, Kato T, Honda M, Hamada K, Ishikawa Y, Seto I, Takagawa Y, Suzuki M, Kikuchi Y, Murakami M. Proton Beam Therapy for Lung Oligometastatic Recurrence in Patients With Esophageal Cancer. Cureus. 2023 Dec 11;15(12):e50343. doi: 10.7759/cureus.50343. PMID: 38205500; PMCID: PMC10781415.	p	No separa por tipo de cáncer
Yang 2019 B	Yang J, Gao J, Qiu X, Hu J, Hu W, Wu X, Zhang C, Ji T, Kong L, Lu JJ. Intensity-Modulated Proton and Carbon-Ion Radiation Therapy in the Management of Head and Neck Sarcomas. Cancer Med. 2019 Aug;8(10):4574-4586. doi: 10.1002/cam4.2319. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31231939; PMCID: PMC6712452.	P	No separa por tipo de cáncer
Yang 2022 E	Yang Y, Muller OM, Shiraishi S, Harper M, Amundson AC, Wong WW, McGee LA, Rwigema JM, Schild SE, Bues M, Fatyga M, Anderson JD, Patel SH, Foote RL, Liu W. Empirical Relative Biological Effectiveness (RBE) for Mandible Osteoradionecrosis (ORN) in Head and Neck Cancer Patients Treated With Pencil-Beam-Scanning Proton Therapy (PBSPT): A Retrospective, Case-Matched Cohort Study. Front Oncol. 2022 Mar 3;12:843175. doi: 10.3389/fonc.2022.843175. PMID: 35311159; PMCID: PMC8928456.	P	No separa por tipo de cáncer
Yasuda 2021	Yasuda K, Minatogawa H, Dekura Y, Takao S, Tamura M, Tsushima N, Suzuki T, Kano S, Mizumachi T, Mori T, Nishioka K, Shido M, Katoh N, Taguchi H, Fujima N, Onimaru R, Yokota I, Kobashi K, Shimizu S, Homma A, Shirato H, Aoyama H. Analysis of acute-phase toxicities of intensity-modulated proton therapy using a model-based approach in pharyngeal cancer patients. J Radiat Res. 2021 Mar 10;62(2):329-337. doi: 10.1093/jrr/rraa130. PMID: 33372202; PMCID: PMC7948838.	P	No separa por tipo de cáncer
Zenda 2015	Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Kohno R, Nishio T, Tahara M, Hayashi R, Akimoto T. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. Int J Clin Oncol. 2015 Jun;20(3):447-54. doi: 10.1007/s10147-014-0737-8. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25135461.	P	No separa por tipo de cáncer
Excluidos por intervención (I)			
Smith 2019	Smith NL, Jethwa KR, Viehman JK, Harmsen WS, Gonuguntla K, Elswick SM, Grauberger JN, Amundson AC, Whitaker TJ, Remmes NB, Harless CA, Boughey JC, Nguyen MT, Park SS, Corbin KS, Mutter RW. Post-mastectomy intensity modulated proton therapy after immediate breast reconstruction: Initial report of reconstruction outcomes and predictors of complications. Radiother Oncol. 2019 Nov;140:76-83. doi: 10.1016/j.radonc.2019.05.022. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31185327; PMCID: PMC7734651.	I	Evalúa el impacto de la PT con la reconstrucción inmediata
Naoum 2022	Naoum GE, Ioakeim MI, Shui AM, Salama L, Colwell A, Ho AY, Taghian AG. Radiation Modality (Proton/Photon), Timing, and Complication Rates in Patients With Breast Cancer Receiving 2-Stage Expander/Implant Reconstruction. Pract Radiat Oncol. 2022 Nov-Dec;12(6):475-486. doi: 10.1016/j.prro.2022.05.017. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35989216; PMCID: PMC9637758.	I	Evalúa el momento de la radiación
Adeberg 2016	Adeberg S, Harrabi SB, Bougattf N, Bernhardt D, Rieber J, Koerber SA, et al. Intensity-modulated proton therapy, volumetric-modulated arc therapy, and 3D conformal radiotherapy in anaplastic astrocytoma and glioblastoma: a dosimetric comparison. Strahlenther Onkol. 2016;192(11):770-9.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Aggarwal 2021	Aggarwal P, Hutcheson KA, Garden AS, Mott FE, Lu C, Goepfert RP, Fuller CD, Lai SY, Gunn GB, Chambers MS, Sturgis EM, Hanna EY, Shete S. Determinants of patient-reported xerostomia among long-term oropharyngeal cancer survivors. <i>Cancer</i> . 2021 Dec 1;127(23):4470-4480. doi: 10.1002/cncr.33849. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34358341; PMCID: PMC8578217.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Bae 2022	Bae BK, Park HC, Yu JI, Yoo GS, Sinn DH, Choi MS, Oh JH. Trends in radiotherapy administration in the management of hepatocellular carcinoma: Analysis of a Korean tertiary hospital registry of hepatocellular carcinoma patients diagnosed between 2005 and 2017. <i>Front Oncol</i> . 2022 Jul 22;12:928119. doi: 10.3389/fonc.2022.928119. PMID: 35936747; PMCID: PMC9355731.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Cheng 2023	Cheng JY, Huang BS, Chen YY, Wang CC, Chen YH. Combination of Lenvatinib and Proton Beam Therapy in the Management of Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. <i>Anticancer Res</i> . 2023 Mar;43(3):1361-1371. doi: 10.21873/anticancer.16284. PMID: 36854503.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Christopherson 2015	Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, Morris CG, Kirwan J, Mendenhall WM. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. <i>Am J Clin Oncol</i> . 2015 Feb;38(1):87-9. doi: 10.1097/COC.0b013e31828d73bf. PMID: 23563215.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Clasen 2021	Clasen SC, Shou H, Freedman G, Plastaras JP, Taunk NK, Kevin Teo BK, Smith AM, Demissei BG, Ky B. Early Cardiac Effects of Contemporary Radiation Therapy in Patients With Breast Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2021 Apr 1;109(5):1301-1310. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.008. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33340602.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Corrigan 2023	Corrigan KL, Reeve BB, Salsman JM, Siembida EJ, Smith GL, Swartz MC, Lee KL, Afridi F, Andring LM, Bishop AJ, Gunther JR, Livingston JA, Peterson SK, Roth M. Patient-reported quality of life in adolescents and young adults with cancer who received radiation therapy. <i>Cancer Med</i> . 2023 Jul;12(13):14157-14170. doi: 10.1002/cam4.6082. Epub 2023 May 18. PMID: 37199075; PMCID: PMC10358202.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Dautruche 2018	Dautruche A, Bolle S, Feuvret L, Le Tourneau C, Jouffroy T, Goudjil F, Zefkili S, Nauraye C, Rodriguez J, Herman P, Calugaru V. Three-year results after radiotherapy for locally advanced sinonasal adenoid cystic carcinoma, using highly conformational radiotherapy techniques proton therapy and/or Tomotherapy. <i>Cancer Radiother</i> . 2018 Sep;22(5):411-416. doi: 10.1016/j.canrad.2017.11.015. Epub 2018 Jul 29. PMID: 30064829.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Ghia 2013	Ghia AJ, Allen PK, Mahajan A, Penas-Prado M, McCutcheon IE, Brown PD. Intracranial hemangiopericytoma and the role of radiation therapy: a population based analysis. <i>Neurosurgery</i> . 2013 Feb;72(2):203-9. doi: 10.1227/NEU.0b013e31827b9e68. PMID: 23149953.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Gray 2014	Gray ST, Lin A, Curry WT, Barker FG, Busse P, Sanan A, Deschler DG, Lin DT. Delayed complications after anterior craniofacial resection of malignant skull base tumors. <i>J Neurol Surg B Skull Base</i> . 2014 Apr;75(2):110-6. doi: 10.1055/s-0033-1359306. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24719797; PMCID: PMC3969435.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Haldbo-Classen 2019	Haldbo-Classen L, Amidi A, Wu LM, Lukacova S, Oettingen GV, Gottrup H, Zachariae R, Høyer M. Long-term cognitive dysfunction after radiation therapy for primary brain tumors. <i>Acta Oncol</i> . 2019 May;58(5):745-752. doi: 10.1080/0284186X.2018.1557786. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30757955; PMCID: PMC6644714.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Haque 2018	Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Utilization of neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy and proton beam therapy for esophageal cancer in the United States. <i>J Gastrointest Oncol</i> . 2018 Apr;9(2):282-294. doi: 10.21037/jgo.2017.11.14. PMID: 29755767; PMCID: PMC5934162.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Herr 2013	Herr MW, Gray ST, Erman AB, Curry WT, Deschler DG, Lin DT. Orbital preservation in patients with esthesioneuroblastoma. J Neurol Surg B Skull Base. 2013 Jun;74(3):142-5. doi: 10.1055/s-0033-1338259. Epub 2013 Mar 13. PMID: 24436904; PMCID: PMC3709964.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Herr 2014	Herr MW, Sethi RK, Meier JC, Chambers KJ, Remenschneider A, Chan A, Curry WT, Barker FG 2nd, Deschler DG, Lin DT. Esthesioneuroblastoma: an update on the massachusetts eye and ear infirmiry and massachusetts general hospital experienc with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. J Neurol Surg B Skull Base. 2014 Feb;75(1):58-64. doi: 10.1055/s-0033-1356493. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24498591; PMCID: PMC3912136.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Hino 2022	Hino H, Utsumi T, Maru N, Matsui H, Taniguchi Y, Saito T, Tsuta K, Murakawa T. Results of emergency salvage lung resection after chemo- and/or radiotherapy among patients with lung cancer. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022 Jun 15;35(1):ivac043. doi: 10.1093/icvts/ivac043. PMID: 35253874; PMCID: PMC9714598.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Kim 2023	Kim H, Park S, Jung HA, Lee SH, Park K, Ahn YC, Oh D, Ahn MJ. Phase II Trial of Combined Durvalumab Plus Tremelimumab with Proton Therapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancer Res Treat. 2023 Oct;55(4):1104-1112. doi: 10.4143/crt.2023.502. Epub 2023 May 17. PMID: 37202212; PMCID: PMC10582547.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Kosydar 2022	Kosydar S, Gulhane A, Libby E, Cowan AJ, Kwok M, Lee SS, Green DJ, Coffey D, Holmberg LA, Chen DL, Tseng YD. Radiographic Response of Solitary Plasmacytomas After Conformal Radiotherapy May Be Delayed: Outcomes in the 3D Era. Am J Clin Oncol. 2022 Nov 1;45(11):443-449. doi: 10.1097/COC.0000000000000948. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36346953.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Laughlin 2023	Laughlin BS, Narang GL, Cheney SM, Humphreys MR, Vargas CE, Keole SR, Rwigema JM, Schild SE, Wong WW. Toxicity and outcomes after external beam irradiation for prostate cancer in patients with prior holmium laser enucleation of the prostate: Early experience. Cancer Rep (Hoboken). 2023 Jan;6(1):e1672. doi: 10.1002/cnr2.1672. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35790091; PMCID: PMC9875616.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Li 2023	Li Y, Fan X, Yu Q, Zhai H, Mo M, Sun J, et al. Proton and Carbon Ion Radiation Therapy Decreased Severe Lymphopenia by Reducing Thoracic Vertebra and Aortic Doses in Non-Small Cell Lung Cancer Versus Intensity Modulated Radiation Therapy. International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics. 2023;116(3):579-89.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Lin 2022	Lin SY, Chuang CC, Huang YC, Pai PC, Lee CC, Wei KC, Tseng CK, Yang CC. Neuropsychological performances in patients with infiltrative non-GBM gliomas after postoperative adjuvant photon or p oton radiotherapy: A prospective and preliminary investigation. Appl Neuropsychol Adult. 2022 Mar 27;1-10. doi: 10.1080/23279095.2022.2048830. Epub ahead of print. PMID: 35343323.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Ma 2021	Ma NY, Chen J, Ming X, Jiang GL, Lu JJ, Wu KL, Mao J. Preliminary Safety and Efficacy of P oton Plus Carbon-Ion Radiotherapy With Concurrent Chemotherapy in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. Front Oncol. 2021 Nov 11;11:766822. doi: 10.3389/fonc.2021.766822. PMID: 34858845; PMCID: PMC8631778.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Melone 2014	Melone AG, D'Elia A, Santoro F, Salvati M, Delfini R, Canto e G, Santoro A. Intracranial hemangiopericytoma--our experience in 30 years: a series of 43 cases and review of the literature. World Neurosurg. 2014 Mar-Apr;81(3-4):556-62. doi: 10.1016/j.wneu.2013.11.009. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24239740.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Mizumoto 2016	Mizumoto M, Yamamoto T, Ishikawa E, Matsuda M, Takano S, Ishikawa H, Okumura T, Sakurai H, Matsumura A, Tsuboi K. Proton beam therapy with concurrent chemotherapy for glioblastoma multiforme: comparison of nimustine hydrochloride and temozolomide. J Neurooncol. 2016 Oct;130(1):165-170. doi: 10.1007/s11060-016-2228-4. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27535747.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Nam 2022	Nam H, Ahn YC, Yang K, Oh D, Noh JM. Re-irradiation with moderate hypo-fractionation using intensity modulated photon or proton radiation therapy in locally recurrent squamous cell carcinoma of nasopharynx. Cancer Res Treat. 2022;54(1):96-108.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Nakamura 2016	Nakamura T, Azami Y, Ono T, Yamaguchi H, Hayashi Y, Suzuki M, Hatayama Y, Tsukiyama I, Hareyama M, Kikuchi Y, Takayama K, Fuwa N. Preliminary results of proton beam therapy combined with weekly cisplatin intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for treatment of maxillary sinus carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2016 Jan;46(1):46-50. doi: 10.1093/jjco/hyv160. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26538461.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Niska 2016	Niska JR, Keane FK, Wolfgang JA, Hahn PF, Wo JY, Zhu AX, Hong TS. Impact of intravenous contrast enhancement phase on target definition for hepatocellular carcinoma (HCC) and intrahepatic cholangiocarcinoma (IHC): Observations from patients enrolled on a prospective phase 2 trial. Pract Radiat Oncol. 2016 Jan-Feb;6(1):e9-16. doi: 10.1016/j.prro.2015.08.005. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26598907.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Oshiro 2021	Oshiro Y, Mizumoto M, Sekino Y, Maruo K, Ishida T, Sumiya T, Nakamura M, Ohkawa A, Takizawa D, Okumura T, Tamaki Y, Sakurai H. Risk factor of pneumonitis on dose-volume relationship for chemoradiotherapy with durvalumab: Multi-institutional research in Japan. Clin Transl Radiat Oncol. 2021 May 29;29:54-59. doi: 10.1016/j.ctro.2021.05.009. PMID: 34151033; PMCID: PMC8190008.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Park 2019	Park SG, Ahn YC, Oh D, Noh JM, Ju SG, Kwon D, Jo K, Chung K, Chung E, Lee W, Park S. Early clinical outcomes of helical tomotherapy/intensity-modulated proton therapy combination in nasopharynx cancer. Cancer Sci. 2019 Sep;110(9):2867-2874. doi: 10.1111/cas.14115. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31237050; PMCID: PMC6726680.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Pettersson 2014	Pettersson A, Nygren P, Persson C, Berglund A, Turesson I, Johansson B. Effects of a dietary intervention on gastrointestinal symptoms after prostate cancer radiotherapy: long-term results from a randomized controlled trial. Radiother Oncol. 2014 Nov;113(2):240-7. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.025. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25467005.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Qamar 2020	Qamar S, King AD, Ai QH, Mo FKF, Chen W, Poon DMC, Tong M, Ma BB, Yeung DK, Wang YX, Yuan J. Pre-treatment amide proton transfer imaging predicts treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma. Eur Radiol. 2020 Nov;30(11):6339-6347. doi: 10.1007/s00330-020-06985-5. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32588210.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Qiu 2022	Qiu X, Gao J, Yang J, Hu J, Hu W, Huang Q, Kong L, Lu JJ. Carbon-ion radiotherapy boost with standard dose proton radiation for incomplete-resected high-grade glioma: a phase 1 study. Ann Transl Med. 2022 Nov;10(22):1193. doi: 10.21037/atm-20-7750. PMID: 36544659; PMCID: PMC9761177.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Seidensaal 2021	Seidensaal K, Mattke M, Haufe S, Rathke H, Haberkorn U, Bougatt N, Kudak A, Blattmann C, Oertel S, Kirchner M, Buesch C, Kieser M, Herfarth K, Kulozik A, Debus J, Uhl M, Harrabi SB. The role of combined ion-beam radiotherapy (CIBRT) with protons and carbon ions in a multimodal treatment strategy of inoperable osteosarcoma. Radiother Oncol. 2021 Jun;159:8-16. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.029. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33549644.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Shimazu 2020	Shimazu Y, Otsuki R, Murakami M, Konishi A, Kan K, Seto I, Yamaguchi H, Tsubokura M, Hattori H. Age as a decisive factor in general anaesthesia use in paediatric proton beam therapy. Sci Rep. 2020 Sep 15;10(1):15096. doi: 10.1038/s41598-020-72223-z. PMID: 32934278; PMCID: PMC7493927.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Shimomura 2021	Shimomura O, Oda T, Hashimoto S, Doi M, Hiroshima Y, Numajiri H, Takahashi K, Furuya K, Miyazaki Y, Owada Y, Ogawa K, Ohara Y, Hisakura K, Akashi Y, Enomoto T, Sakurai H. Survival impact on triple-modal strategy comprising hyperthermia, external radiation, and chemotherapy for unresectable locally advanced (UR-LA) pancreatic ductal adenocarcinoma. Surg Oncol. 2021 Jun;37:101542. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101542. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33740629.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Smart 2020	Smart AC, Goyal L, Horick N, Petkovska N, Zhu AX, Ferrone CR, Tanabe KK, Allen JN, Drapek LC, Qadan M, Murphy JE, Eyler CE, Ryan DP, Hong TS, Wo JY. Hypofractionated Radiation Therapy for Unresectable/Locally Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2020 Apr;27(4):1122-1129. doi: 10.1245/s10434-019-08142-9. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31873931.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Sulaiman 2014	Sulaiman NS, Fujii O, Demizu Y, Terashima K, Niwa Y, Akagi T, Daimon T, Murakami M, Sasaki R, Fuwa N. Particle beam radiation therapy using carbon ions and protons for oligometastatic lung tumors. Radiat Oncol. 2014 Aug 16;9:183. doi: 10.1186/1748-717X-9-183. PMID: 25127719; PMCID: PMC4152565.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Tsui 2023	Tsui MC, Chia-Hsien Cheng J, Lin CP. Stereotactic radiosurgery for medium and large uveal melanoma with a non-invasive eye immobilization device, a single institutional case series. J Formos Med Assoc. 2023 Nov;122(11):1117-1124. doi: 10.1016/j.jfma.2023.04.013. Epub 2023 May 29. PMID: 37258323.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Tucker 2016	Tucker SL, Liu A, Gomez D, Tang LL, Allen P, Yang J, Liao Z, Grosshans D. Impact of heart and lung dose on early survival in patients with non-small cell lung cancer treated with chemoradiation. Radiother Oncol. 2016 Jun;119(3):495-500. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.025. Epub 2016 May 14. PMID: 27189523.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Vernimmen 2019	Vernimmen FJ, Fredericks S, Wallace ND, Fitzgerald AP. Long-Term Follow-up of Patients Treated at a Single Institution Using a Passively Scattered Proton Beam; Observations Around the Occurrence of Second Malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Mar 1;103(3):680-685. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.10.022. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30612964.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Vilmar 2023	Vilmar A, Dehlendorff C, Friis S, Jäättelä M, Tvingsholm S, Frederiksen H. Increased mortality in patients with hematologic malignancies treated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study. Leuk Lymphoma. 2023 Jul-Aug;64(8):1451-1457. doi: 10.1080/10428194.2023.2216324. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37293759.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Wang 2015	Wang X, Zhao Y, Shen Y, Shu P, Li Z, Bai S, Xu F. Long-term follow-up results of simultaneous integrated or late course accelerated boost with external beam radiotherapy to vaginal cuff for high risk cervical cancer patients after radical hysterectomy. BMC Cancer. 2015 Apr 11;15:257. doi: 10.1186/s12885-015-1248-3. PMID: 25879580; PMCID: PMC4397733.	I	No es PT sola o no separa resultados para PT
Excluidos por comparador (C)			
Coen 2012	Coen JJ, Zietman AL, Rossi CJ, Grocela JA, Efsthathiou JA, Yan Y, Shipley WU. Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a case-matched analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(1):e25-31.	C	Otro comparador
Mathis 2021	Mathis T, Maschi C, Mosci C, Espensen CA, Rosier L, Favard C, et al. Comparative effectiveness of proton beam versus photodynamic therapy to spare the vision in circumscribed choroidal hemangioma. Retina. 2021;41(2):277-86.	C	Otro comparador

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Excluidos por desenlaces (Outcome, O)			
Brodin 2021	Brodin NP, Kabarriti R, Schechter CB, Pankuch M, Gondi V, Kalnicki S, Garg MK, Tomé WA. Individualized quality of life benefit and cost-effectiveness estimates of proton therapy for patients with oropharyngeal cancer. <i>Radiat Oncol.</i> 2021 Jan 21;16(1):19. doi: 10.1186/s13014-021-01745-1. PMID: 33478544; PMCID: PMC7819210.	O	Coste-efectividad
Chang 2023	Chang CL, Lin KC, Chen WM, Shia BC, Wu SY. Comparative Effectiveness of Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Intensity-Modulated Radiotherapy for Patients With Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma Undergoing Curative-Intent Concurrent Chemoradiotherapy. <i>J Thorac Oncol.</i> 2023 Dec 26:S1556-0864(23)02430-9. doi: 10.1016/j.jtho.2023.12.021. Epub ahead of print. PMID: 38154513.	O	Coste-efectividad
Lin 2022	Lin SH, Liao K, Lei X, Verma V, Shaaban S, Lee P, Chen AB, Koong AC, Hoftstetter WL, Frank SJ, Liao Z, Shih YT, Giordano SH, Smith GL. Health Care Resource Utilization for Esophageal Cancer Using Proton versus Photon Radiation Therapy. <i>Int J Part Ther.</i> 2022 Jun 23;9(1):18-27. doi: 10.14338/IJPT-22-00001.1. PMID: 35774487; PMCID: PMC9238132.	O	Coste-efectividad
Cartechini 2020	Cartechini G, Fracchiolla F, Menegotti L, Scifoni E, La Tessa C, Schwarz M, Farace P, Tommasino F. Proton pencil beam scanning reduces secondary cancer risk in breast cancer patients with internal mammary chain involvement compared to photon radiotherapy. <i>Radiat Oncol.</i> 2020 Oct 2;15(1):228. doi: 10.1186/s13014-020-01671-8. PMID: 33008412; PMCID: PMC7532613.	O	Estudio de dosimetría sin desenlaces relevantes
DeOrnelas 2023	De Ornelas M, Iorio GC, Bossart E, Ricardi U, Seldon C, Dal Pra A, Butkus M. Bone marrow sparing in prostate cancer patients treated with Post-operative pelvic nodal radiotherapy - A proton versus photon comparison. <i>Phys Med.</i> 2023 Aug;112:102644. doi: 10.1016/j.ejmp.2023.102644. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37487297.	O	Estudio de dosimetría sin desenlaces relevantes
Wu 2017	Wu RY, Liu AY, Sio TT, Blanchard P, Wages C, Amin MV, Gunn GB, Titt U, Ye R, Suzuki K, Gillin MT, Zhu XR, Mohan R, Frank SJ. Intensity-Modulated Proton Therapy Adaptive Planning for Patients with Oropharyngeal Cancer. <i>Int J Part Ther.</i> 2017 Fall;4(2):26-34. doi: 10.14338/IJPT-17-00010.1. Epub 2017 Dec 28. PMID: 31773006; PMCID: PMC6871549.	O	Estudio de dosimetría sin desenlaces relevantes
Hsieh 2023	Hsieh CC, Yu CC, Chu CH, Chen WC, Chen MF. Radiation-induced skin and heart toxicity in patients with breast cancer treated with adjuvant proton radiotherapy: a comparison with photon radiotherapy. <i>Am J Cancer Res.</i> 2023 Oct 15;13(10):4783-4793. PMID: 37970351; PMCID: PMC10636671.	O	Estudio de simulación o planificación que no reporta desenlaces de interés
Anakotta 2020	Anakotta RM, van der Laan HP, Visser S, Ribeiro CO, Dieters M, Langendijk JA, Both S, Korevaar EW, Sijtsema NM, Knopf A, Muijs CT. Weekly robustness evaluation of intensity-modulated proton therapy for oesophageal cancer. <i>Radiother Oncol.</i> 2020 Oct;151:66-72. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.015. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32663538.	O	Estudio de simulación o planificación que no reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Anand 2015	Anand A, Bues M, Rule WG, Keole SR, Beltran CJ, Yin J, Haddock MG, Hallemeier CL, Miller RC, Ashman JB. Scanning proton beam therapy reduces normal tissue exposure in pelvic radiotherapy for anal cancer. <i>Radiother Oncol.</i> 2015 Dec;117(3):505-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.10.027. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26597231.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Apinorasethkul 2017	Apinorasethkul O, Kirk M, Teo K, Swisher-McClure S, Lukens JN, Lin A. Pencil beam scanning proton therapy vs. rotation-al arc radiation therapy: A treatment planning comparison for postoperative oropharyngeal cancer. <i>Med Dosim.</i> 2017 Spring;42(1):7-11. doi: 10.1016/j.meddos.2016.09.004. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27839693.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Bazargani 2023	Bazargani S, Feibus AH, Elshafei A, Al-Toubat M, Gopireddy DR, Gautam S, Barwari S, Henderson R, Lall C, Balaji KC, Bandyk M. Magnetic resonance imaging radiomic features for recurrent prostate cancer following proton radiation therapy-A pilot study. <i>Urol Oncol.</i> 2023 Mar;41(3):145.e1-145.e5. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.10.007. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36496342.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Bhangoo 2022	Bhangoo RS, Petersen MM, Bulman GF, Vargas CE, Thorpe CS, Shen J, Wong WW, Rwigema JC, Daniels TB, Keole SR, Schild SE. Biologically Effective Dose and Rectal Bleeding in Definitive P oton Therapy for Prostate Cancer. <i>International Journal of Particle Therapy.</i> 2022 Mar 1;8(4):37-46.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Borowicz 2021	Borowicz DM, Shipulin KN, Mytsin GV, Skrobała A, Milecki P, Gayevsky VN, Vondráček V, Malicki J. Ultra-Hypofractionated Proton Therapy in Localized Prostate Cancer: Passive Scattering versus Intensity-Modulated Proton Therapy. <i>J Pers Med.</i> 2021 Dec 6;11(12):1311. doi: 10.3390/jpm11121311. PMID: 34945783; PMCID: PMC8709262.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Cheng 2016	Cheng Q, Roelofs E, Ramaekers BL, Eekers D, van Soest J, Lustberg T, Hendriks T, Hoebbers F, van der Laan HP, Korevaar EW, Dekker A, Langendijk JA, Lambin P. Development and evaluation of an online three-level proton vs. photon decision support prototype for head and neck cancer - Comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. <i>Radiother Oncol.</i> 2016 Feb;118(2):281-5. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.029. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26924342.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Choo 2021	Choo R, Hillman DW, Daniels T, Vargas C, Rwigema JC, Corbin K, Keole S, Vora S, Merrell K, Stish B, Pisansky T, Davis B, Amundson A, Wong W. Proton Therapy of Prostate and Pelvic Lymph Nodes for High Risk Prostate Cancer: Acute Toxicity. <i>Int J Part Ther.</i> 2021 Sep 14;8(2):41-50. doi: 10.14338/IJPT-20-00094.1. PMID: 34722810; PMCID: PMC8489485.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Choo 2023	Choo R, Hillman DW, Mitchell C, Daniels T, Vargas C, Rwigema JC, Corbin K, Keole S, Vora S, Merrell K, Stish B, Pisansky T, Davis BJ, Amundson A, Wong W. Late Toxicity of Moderately Hypofractionated Intensity-Modulated Proton Therapy Treating the Prostate and Pelvic Lymph Nodes for High-Risk Prostate Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2023 Apr 1;115(5):1085-1094. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.11.027. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36427645.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Cunningham 2023	Cunningham DA, Breen WG, Johnson JE, Mullikin TC, Bradley TB, Sorenson KL, Allen-Rhoades WA, Arndt CAS, Polites SF, Ahmed SK, Laack NN, Mahajan A. Proton Whole-Lung Irradiation: Initial Report of Outcomes. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2023 Mar 15;115(4):866-872. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.10.001. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36243226.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
DeCesaris 2020	DeCesaris CM, McCarroll R, Mishra MV, Glass E, Greenwald BD, Carr S, Burrows W, Mehra R, Regine WF, Simone CB 2nd, Choi JI, Molitoris JK. Assessing Outcomes of Patients Treated With Re-Irradiation Utilizing Proton Pencil-Beam Scanning for Primary or Recurrent Malignancies of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. <i>J Thorac Oncol.</i> 2020 Jun;15(6):1054-1064. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.024. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145427.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
deJong 2023	de Jong BA, Korevaar EW, Maring A, Werkman CI, Scandurra D, Janssens G, Both S, Langendijk JA. Proton arc therapy increases the benefit of p oton therapy for oropharyngeal cancer patients in the model based clinic. <i>Radiother Oncol.</i> 2023 Jul;184:109670. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109670. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37059337.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Dionisi 2022	Dionisi F, Scartoni D, Rombi B, Vennarini S, Righetto R, Farace P, Lorentini S, Schwarz M, Di Murro L, Demofonti C, D'Angelillo RM, Petrongari MG, Sanguineti G, Amichetti M. Consolidative active scanning proton therapy for mediastinal lymphoma: selection criteria, treatment implementation and clinical feasibility. <i>Strahlenther Onkol.</i> 2022 Jun;198(6):558-565. doi: 10.1007/s00066-022-01918-1. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35394144.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Flejmer 2016	Flejmer AM, Edvardsson A, Dohlmar F, Josefsson D, Nilsson M, Witt Nyström P, Dasu A. Respiratory gating for proton beam scanning versus photon 3D-CRT for breast cancer radiotherapy. <i>Acta Oncol.</i> 2016 May;55(5):577-83. doi: 10.3109/0284186X.2015.1120883. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27027913.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
FuglsangJensen 2022	Fuglsang Jensen M, Stick LB, Høyer M, Kronborg CJS, Lorenzen EL, Mortensen HR, Nyström PW, Petersen SE, Randers P, Thai LMH, Yates ES, Offersen BV. Proton therapy for early breast cancer patients in the DBCG proton trial: planning, adaptation, and clinical experience from the first 43 patients. <i>Acta Oncol.</i> 2022 Feb;61(2):223-230. doi: 10.1080/0284186X.2021.1986229. Epu 2021 Oct 10. PMID: 34632922.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Fukumitsu 2014	Fukumitsu N, Ishikawa H, Ohnishi K, Terunuma T, Mizumoto M, Numajiri H, Aihara T, Okumura T, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H. Dose distribution resulting from changes in aeration of nasal cavity or paranasal sinus cancer in the proton therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2014 Oct;113(1):72-6. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.024. Epub 2014 Sep 19. PMID: 25245554.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Gandhi 2015	Gandhi SJ, Liang X, Ding X, Zhu TC, Ben-Josef E, Plastaras JP, Metz JM, Both S, Apisarnthanarax S. Clinical decision tool for optimal delivery of liver stereotactic body radiation therapy: Photons versus protons. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2015 Jul-Aug;5(4):209-18. doi: 10.1016/j.prro.2015.01.004. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25703530.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Gorte 2021	Görte J, Beyreuther E, Danen EHJ, Cordes N. Comparative Proton and Photon Irradiation Combined with Pharmacological Inhibitors in 3D Pancreatic Cancer Cultures. <i>Cancers (Basel).</i> 2020 Oct 31;12(11):3216. doi: 10.3390/cancers12113216. Erratum in: <i>Cancers (Basel).</i> 2021 Jul 05;13(13): PMID: 33142778; PMCID: PMC7692858.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Grewal 2020	Grewal AS, Min EJ, Long Q, Grewal SK, Jain V, Levin WP, Cengel KA, Swisher-McClure S, Aggarwal C, Bauml JM, Singh A, Ciunci C, Cohen RB, Langer C, Feigenberg SJ, Berman AT. Early Tumor and Nodal Response in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma Predict for Oncologic Outcomes in Patients Treated with Concurrent Proton Therapy and Chemotherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2020 Feb 1;106(2):358-368. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.019. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31654783.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Habl 2014	Habl G, Hatiboglu G, Edler L, Uhl M, Krause S, Roethke M, Schlemmer HP, Hadaschik B, Debus J, Herfarth K. Ion Prostate Irradiation (IPI) - a pilot study to establish the safety and feasibility of primary hypofractionated irradiation of the prostate with protons and carbon ions in a raster scan technique. <i>BMC Cancer.</i> 2014 Mar 19;14:202. doi: 10.1186/1471-2407-14-202. PMID: 24641841; PMCID: PMC3995364.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Hoffmann 2017	Hoffmann L, Alber M, Jensen MF, Holt MI, Møller DS. Adaptation is mandatory for intensity modulated proton therapy of advanced lung cancer to ensure target coverage. <i>Radiother Oncol.</i> 2017 Mar;122(3):400-405. doi: 10.1016/j.radonc.2016.12.018. Epub 2016 Dec 31. PMID: 28043645.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Hol 2020	Hol MLF, Indelicato DJ, Rotondo RL, Mailhot Vega RB, Uezono H, Lockney NA, Sandler E, Bradley JA. Dose-Effect Analysis of Early Changes in Orbital Bone Morphology After Radiation Therapy for Rhabdomyosarcoma. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2020 Jan-Feb;10(1):53-58. doi: 10.1016/j.prro.2019.10.002. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31629089.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Hu 2020	Hu Y, Dalfsen R, Penfold SN, Gorayski P, Tee HC, Penniment M, Le H. Comparative proton versus photon treatment planning for the Medicare Medical Treatment Overseas Program: The Royal Adelaide Hospital experience. J Med Imaging Radiat Oncol. 2020 Oct;64(5):682-688. doi: 10.1111/1754-9485.13018. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32243727.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Jain 2020	Jain V, Irmen P, O'Reilly S, Vogel JH, Lin L, Lin A. Predicted Secondary Malignancies following Proton versus Photon Radiation for Oropharyngeal Cancers. Int J Part Ther. 2020 Spring;6(4):1-10. doi: 10.14338/IJPT-19-00076.1. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32582814; PMCID: PMC7302732.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Jakobi 2015	Jakobi A, Bandurska-Luque A, Stützer K, Haase R, Löck S, Wack LJ, Mönnich D, Thorwarth D, Perez D, Lühr A, Zips D, Krause M, Baumann M, Perrin R, Richter C. Identification of Patient Benefit om Proton Therapy for Advanced Head and Neck Cancer Patients Based on Individual and Subgroup Normal Tissue Complication Probability Analysis. Int J Radiat On-col Biol Phys. 2015 Aug 1;92(5):1165-1174. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.031. Epub 2015 Apr 23. PMID: 26194685.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Jakobi 2015	Jakobi A, Lühr A, Stützer K, Bandurska-Luque A, Löck S, Krause M, Baumann M, Perrin R, Richter C. Increase in Tumor Control and Normal Tissue Complication Probabilities in Advanced Head-and-Neck Cancer for Dose-Escalated Intensity-Modulated Photon and Proton Therapy. Front Oncol. 2015 Nov 20;5:256. doi: 10.3389/fonc.2015.00256. PMID: 26636038; PMCID: PMC4653282.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Jethwa 2018	Jethwa KR, Tryggstad EJ, Whitaker TJ, Giffey BT, Kazemba BD, Neben-Wittich MA, Merrell KW, Haddock MG, Halle-meier CL. Initial experience with intensity modulated proton therapy for intact, clinically localized pancreas cancer: Clinical implementation, dosimetric analysis, acute treatment-related adverse events, and patient-reported outcomes. Adv Radiat Oncol. 2018 Apr 13;3(3):314-321. doi: 10.1016/j.adro.2018.04.003. PMID: 30202800; PMCID: PMC6128024.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Jiménez 2013	Jiménez RB, Goma C, Nyamwanda J, Kooy HM, Halabi T, Napolitano BN, McBride SM, Taghian AG, Lu HM, MacDonald SM. Intensity modulated proton therapy for postmastectomy radiation of bilateral implant reconstructed breasts: a treatment planning study. Radiother Oncol. 2013 May;107(2):213-7. doi: 10.1016/j.radonc.2013.03.028. Epub 2013 May 3. PMID: 23647751.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
König 2020	König L, Haering P, Lang C, Splinter M, von Nettelblatt B, Weykamp F, Hoegen P, Lischalk JW, Herfarth K, Debus J, Hörner-Rieber J. Secondary Malignancy Risk Following Proton vs. X-ray Treatment of Mediastinal Malignant Lymphoma: A Comparative Modeling Study of Thoracic Organ-Specific Cancer Risk. F ont Oncol. 2020 Jul 7;10:989. doi: 10.3389/fonc.2020.00989. PMID: 32733794; PMCID: PMC7358352.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
König 2022	König L, Hörner-Rieber J, Forsthoefel M, Haering P, Meixner E, Eichkorn T, Krämer A, Mielke T, Tonndorf-Martini E, Haefner MF, Debus J, Lischalk JW. Secondary Malignancy Risk Following Proton vs. X-ray Radiotherapy of Thymic Epithelial Tumors: A Comparative Modeling Study of Thoracic Organ-Specific Cancer Risk. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 May 13;14(10):2409. doi: 10.3390/cancers14102409. PMID: 35626013; PMCID: PMC9139629.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Li 2015	Li H, Zhang X, Park P, Liu W, Chang J, Liao Z, Frank S, Li Y, Poenisch F, Mohan R, Gillin M, Zhu R. Robust optimization in intensity-modulated proton therapy to account for anatomy changes in lung cancer patients. <i>Radiother Oncol</i> . 2015 Mar;114(3):367-72. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.017. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25708992; PMCID: PMC4400219.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Maraldo 2013	Maraldo MV, Brodin P, Aznar MC, Vogelius IR, Munck af Rosenschöld P, Petersen PM, Specht L. Doses to carotid arteries after modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: is stroke still a late effect of treatment? <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2013 Oct 1;87(2):297-303. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.004. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23910709.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Pedersen 2018	Pedersen J, Casares-Magaz O, Petersen JBB, Rørvik J, Bentzen L, Andersen AG, Muren LP. A biological modelling based comparison of radiotherapy plan robustness using photons vs. protons for focal prostate boosting. <i>Phys Imaging Radiat On-col</i> . 2018 Jul 18;6:101-105. doi: 10.1016/j.phro.2018.06.002. PMID: 33458397; PMCID: PMC7807577.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Press 2021	Press RH, Shelton JW, Zhang C, Dang Q, Tian S, Shu T, Seldon CS, Hasan S, Jani AB, Zhou J, McDonald MW. Bone Marrow Suppression during Postoperative Radiation for Bladder Cancer and Comparative Benefit of Proton Therapy-Phase 2 Trial Secondary Analysis. <i>Int J Part Ther</i> . 2021 Jul 6;8(3):1-10. doi: 10.14338/IJPT-21-00003.1. PMID: 35127970; PMCID: PMC8768898.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Seco 2013	Seco J, Gu G, Marcelos T, Kooy H, Willers H. Proton arc reduces range uncertainty effects and improves conformality compared with photon volumetric modulated arc therapy in stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2013 Sep 1;87(1):188-94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.048. PMID: 23920395.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Smolders 2023	Smolders A, Hengeveld AC, Both S, Wijsman R, Langendijk JA, Weber DC, Lomax AJ, Albertini F, Guterres Marmitt G. Inter- and intrafractional 4D dose accumulation for evaluating Δ NTCP robustness in lung cancer. <i>Radiother Oncol</i> . 2023 May;182:109488. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109488. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36706960.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Stick 2017	Stick LB, Yu J, Maraldo MV, Aznar MC, Pedersen AN, Bentzen SM, Vogelius IR. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2017 Mar 15;97(4):754-761. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.008. Epub 2016 Dec 13. PMID: 28244411; PMCID: PMC5625081.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Sud 2021	Sud S, Botticello T, Niemierko A, Daly J, Bussiere M, Shih HA. Dosimetric Comparison of Proton Versus Photon Radio-surgery for Treatment of Pituitary Adenoma. <i>Adv Radiat Oncol</i> . 2021 Sep 17;6(6):100806. doi: 10.1016/j.adro.2021.100806. PMID: 34934865; PMCID: PMC8655425.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Swanson 2012	Swanson EL, Indelicato DJ, Louis D, Flampouri S, Li Z, Morris CG, Paryani N, Slopsema R. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperito-neal and intra-abdominal sarcomas. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2012 Aug 1;83(5):1549-57. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.014. Epub 2012 Jan 21. PMID: 22270176.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Tambas 2020	Tambas M, Steenbakkens RJHM, van der Laan HP, Wolters AM, Kierkels RGJ, Scandurra D, Korevaar EW, Oldehinkel E, van Zon-Meijer TWH, Both S, van den Hoek JGM, Langendijk JA. First experience with model-based selection of head and neck cancer patients for proton therapy. <i>Radiother Oncol</i> . 2020 Oct;151:206-213. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.056. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32768508.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Teoh 2020	Teoh S, Fiorini F, George B, Vallis KA, Van den Heuvel F. Proton vs. photon: A model-based approach to patient selection for reduction of cardiac toxicity in locally advanced lung cancer. <i>Radiother Oncol</i> . 2020 Nov;152:151-162. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.032. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31431365; PMCID: PMC7707354.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Thompson 2013	Thompson RF, Schneider RA, Albertini F, Lomax AJ, Ares C, Goitein G, Hug EB. Dose to the developing dentition during therapeutic irradiation: organ at risk determination and clinical implications. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2013 May 1;86(1):108-13. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.041. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23332385.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Thompson 2014	Thompson RF, Mayekar SU, Zhai H, Both S, Apisarnthanarax S, Metz JM, Plastaras JP, Ben-Josef E. A dosimetric comparison of proton and photon therapy in unresectable cancers of the head of pancreas. <i>Med Phys</i> . 2014 Aug;41(8):081711. doi: 10.1118/1.4887797. PMID: 25086521.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Tilbæk 2023	Tilbæk S, Muren LP, Vestergaard A, Stolarczyk L, Rønde HS, Johansen TS, Søndergaard J, Høyer M, Alsner J, Bentzen LN, Petersen SE. Proton therapy planning and image-guidance strategies within a randomized controlled trial for high-risk prostate cancer. Clin Transl Radiat Oncol. 2023 Apr 25;41:100632. doi: 10.1016/j.ctro.2023.100632. PMID: 37441541; PMCID: PMC10334116.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Toussaint 2021	Toussaint L, Peters S, Mikkelsen R, Karabegovic S, Bäumer C, Muren LP, Tram-Henriksen L, Høyer M, Lassen-Ramshad Y, Timmermann B. Delineation atlas of the Circle of Willis and the large intracranial arteries for evaluation of doses to neurovascular structures in pediatric brain tumor patients treated with radiation therapy. Acta Oncol. 2021 Nov;60(11):1392-1398. doi: 10.1080/0284186X.2021.1945679. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34213401.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Troost 2020	Troost EGC, Wink KCJ, Roelofs E, Simone CB 2nd, Makocki S, Löck S, van Kollenburg P, Dechambre D, Minken AWH, van der Stoep J, Avery S, Jansen N, Solberg T, Bussink J, de Ruyscher D. Photons or protons for reirradiation in (non-)small cell lung cancer: Results of the multicentric ROCOCO in silico study. Br J Radiol. 2020 Mar;93(1107):20190879. doi: 10.1259/bjr.20190879. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31804145; PMCID: PMC7066965.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Tsai 2021	Tsai YL, Takei H, Iizumi T, Okumura T, Sekino Y, Numajiri H, Ishikawa H, Sakae T, Sakurai H. Capacity of proton beams in preserving normal liver tissue during proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. J Radiat Res. 2021 Jan 1;62(1):133-141. doi: 10.1093/jrr/rraa098. PMID: 33392617; PMCID: PMC7779355.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Tucker 2019	Tucker SL, Xu T, Paganetti H, Deist T, Verma V, Choi N, Mohan R, Liao Z. Validation of Effective Dose as a Better Predictor of Radiation Pneumonitis Risk Than Mean Lung Dose: Secondary Analysis of a Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Feb 1;103(2):403-410. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.029. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30291994.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Uchinami 2022	Uchinami Y, Katoh N, Suzuki R, Kanehira T, Tamura M, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Fujita Y, Koizumi F, Taguchi H, Yasuda K, Nishioka K, Yokota I, Kobashi K, Aoyama H. A study on predicting cases that would benefit from proton beam therapy in primary liver tumors of less than or equal to 5 cm based on the estimated incidence of hepatic toxicity. Clin Transl Radiat Oncol. 2022 May 17;35:70-75. doi: 10.1016/j.ctro.2022.05.004. PMID: 35633653; PMCID: PMC9130086.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Valdes 2023	Valdes G, Scholey J, Nano TF, Gennatas ED, Mohindra P, Mohammed N, Zeng J, Kotecha R, Rosen LR, Chang J, Tsai HK, Urbanic JJ, Vargas CE, Yu NY, Ungar LH, Eaton E, Simone CB 2nd. Predicting the Effect of Proton Beam Therapy Technology on Pulmonary Toxicities for Patients With Locally Advanced Lung Cancer Enrolled in the Proton Collaborative Group Prospective Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023 Nov 23:S0360-3016(23)08154-3. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.11.026. Epub ahead of print. PMID: 38000701.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
vanderLaan 2019	van der Laan HP, Anakotta RM, Korevaar EW, Dieters M, Ubbels JF, Wijsman R, Sijtsema NM, Both S, Langendijk JA, Muijs CT, Knopf AC. Organ sparing potential and inter-fraction robustness of adaptive intensity modulated proton therapy for lung cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2019 Dec;58(12):1775-1782. doi: 10.1080/0284186X.2019.1669818. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31556764.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Visser 2021	Visser S, Neh H, Oraboni Ribeiro C, Korevaar EW, Meijers A, Poppe B, Sijtsema NM, Both S, Langendijk JA, Muijs CT, Knopf AC. Assessment of a diaphragm override strategy for robustly optimized proton therapy planning for esophageal cancer patients. <i>Med Phys.</i> 2021 Oct;48(10):5674-5683. doi: 10.1002/mp.15114. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34289123; PMCID: PMC9291176.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Visser 2022	Visser S, O Ribeiro C, Dieters M, Mul VE, Niezink AGH, van der Schaaf A, Knopf AC, Langendijk JA, Korevaar EW, Both S, Muijs CT. Robustness assessment of clinical adaptive proton and photon radiotherapy for oesophageal cancer in the model-based approach. <i>Radiother Oncol.</i> 2022 Dec;177:197-204. doi: 10.1016/j.radonc.2022.11.001. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36368472.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Vogel 2017	Vogel J, Lin L, Litzky LA, Berman AT, Simone CB 2nd. Predicted Rate of Secondary Malignancies Following Adjuvant Proton Versus Photon Radiation Therapy for Thymoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2017 Oct 1;99(2):427-433. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.022. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28871993.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Walsh 2018	Walsh S, Roelofs E, Kuess P, van Wijk Y, Vanneste B, Dekker A, Lambin P, Jones B, Georg D, Verhaegen F. Towards a Clinical Decision Support System for External Beam Radiation Oncology Prostate Cancer Patients: Proton vs. Photon Radio-therapy? A Radiobiological Study of Robustness and Stability. <i>Cancers (Basel).</i> 2018 Feb 18;10(2):55. doi: 10.3390/cancers10020055. PMID: 29463018; PMCID: PMC5836087.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Wink 2018	Wink KCJ, Roelofs E, Simone CB 2nd, Dechambre D, Santiago A, van der Stoep J, Dries W, Smits J, Avery S, Ammazalorso F, Jansen N, Jelen U, Solberg T, de Ruyscher D, Troost EGC. Photons, protons or carbon ions for stage I non-small cell lung cancer - Results of the multicentric ROCOCO in silico study. <i>Radiother Oncol.</i> 2018 Jul;128(1):139-146. doi: 10.1016/j.radonc.2018.02.024. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29545019.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Xu 2014	Xu N, Ho MW, Li Z, Morris CG, Mendenhall NP. Can proton therapy improve the therapeutic ratio in breast cancer patients at risk for nodal disease? <i>Am J Clin Oncol.</i> 2014 Dec;37(6):568-74. doi: 10.1097/COC.0b013e318280d614. PMID: 23466577.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Yan 2016	Yan S, Lu HM, Flanz J, Adams J, Trofimov A, Bortfeld J. Reassessment of the Necessity of the Proton Gantry: Analysis of Beam Orientations From 4332 Treatments at the Massachusetts General Hospital Proton Center Over the Past 10 Years. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2016 May 1;95(1):224-233. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.033. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26611874.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Yang 2019	Yang Z, Chang Y, Brock KK, Cazoulat G, Koay EJ, Koong AC, Herman JM, Park PC, Poenisch F, Li Q, Yang K, Wu G, Anderson B, Ohrt AN, Li Y, Zhu XR, Zhang X, Li H. Effect of setup and inter-fraction anatomical changes on the accumulated dose in CT-guided breath-hold intensity modulated proton therapy of liver malignancies. <i>Radiother Oncol</i> . 2019 May;134:101-109. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.028. Epub 2019 Feb 6. PMID: 31005203.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Yang 2019 B	Yang P, Xu T, Gomez DR, Deng W, Wei X, Elhalawani H, Jin H, Guan F, Mirkovic D, Xu Y, Mohan R, Liao Z. Patterns of Local-Regional Failure After Intensity Modulated Radiation Therapy or Passive Scattering Proton Therapy With Concurrent Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2019 Jan 1;103(1):123-131. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.031. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30165127.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Yang 2022 F	Yang D, Wang W, Hu J, Hu W, Zhang X, Wu X, Lu JJ, Kong L. Feasibility of lattice radiotherapy using proton and carbon-ion pencil beam for sinonasal malignancy. <i>Ann Transl Med</i> . 2022 Apr;10(8):467. doi: 10.21037/atm-21-6631. PMID: 35571404; PMCID: PMC9096402.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Yeo 2015	Yeo I, Nookala P, Gordon I, Schulte R, Barnes S, Ghebremedhin A, Wang N, Yang G, Ling T, Bush D, Slater J, Patyal B. Passive proton therapy vs. IMRT planning study with focal boost for prostate cancer. <i>Radiat Oncol</i> . 2015 Oct 24;10:213. doi: 10.1186/s13014-015-0522-5. PMID: 26499318; PMCID: PMC4619437.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Yoon 2012	Yoon M. Development and current status of proton therapy for lung cancer in Korea. <i>Thorac Cancer</i> . 2012 Feb;3(1):1-7. doi: 10.1111/j.1759-7714.2011.00085.x. PMID: 28920263.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés
Yoshimura 2020	Yoshimura T, Shimizu S, Hashimoto T, Nishioka K, Katoh N, Taguchi H, Yasuda K, Matsuura T, Takao S, Tamura M, Tanaka S, Ito YM, Matsuo Y, Tamura H, Horita K, Umegaki K, Shirato H. Quantitative analysis of treatments using real-time image gated spot-scanning with synchrotron-based proton beam therapy system log data. <i>J Appl Clin Med Phys</i> . 2020 Dec;21(12):10-19. doi: 10.1002/acm2.13029. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151643; PMCID: PMC7769392.	O	Estudio de simulación o planificación que n reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Yoshimura 2021	Yoshimura T, Nishioka K, Hashimoto T, Seki K, Kogame S, Tanaka S, Kanehira T, Tamura M, Takao S, Matsuura T, Kobashi K, Kato F, Aoyama H, Shimizu S. A treatment planning study of urethra-sparing intensity-modulated proton therapy for localized prostate cancer. <i>Phys Imaging Radiat Oncol.</i> 2021 Oct 8;20:23-29. doi: 10.1016/j.phro.2021.09.006. PMID: 34693040; PMCID: PMC8517200.	O	Estudio de simulación o planificación que no reporta desenlaces de interés
Zhang 2021	Zhang Y, Jabbour SK, Zhang A, Liu B, Yue NJ, Biswal NC. Proton beam therapy can achieve lower vertebral bone marrow dose than photon beam therapy during chemoradiation therapy of esophageal cancer. <i>Med Dosim.</i> 2021 Autumn;46(3):229-235. doi: 10.1016/j.meddos.2020.12.003. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33454170.	O	Estudio de simulación o planificación que no reporta desenlaces de interés
Liang 2021	Liang HT, Mizumoto M, Ishikawa E, Matsuda M, Tanaka K, Kohzuki H, Numajiri H, Oshiro Y, Okumura T, Matsumura A, Sakurai H. Peritumoral edema status of glioblastoma identifies patients achieving long-term disease control with specific progression patterns after tumor resection and high-dose proton boost. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2021 Dec;147(12):3503-3516. doi: 10.1007/s00432-021-03765-6. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34459971; PMCID: PMC8557163.	O	Estudio pronóstico
Amini 2017	Amini A, Raben D, Crawford ED, Flaig TW, Kessler ER, Lam ET, Maroni P, Pugh TJ. Patient characterization and usage trends of proton beam therapy for localized prostate cancer in the United States: A study of the National Cancer Database. <i>Urol Oncol.</i> 2017 Jun;35(6):438-446. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.01.013. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28214281.	O	No reporta desenlaces de interés
Argota-Perez 2023	Argota-Perez R, Elstrøm UV, Jensen K, Korreman SS. Robustness of multifield pseudo-ac proton therapy for sinonasal cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2023 May;62(5):508-512. doi: 10.1080/0284186X.2023.2214320. Epub 2023 May 17. PMID: 37194287.	O	No reporta desenlaces de interés
Arts 2017	Arts T, Breedveld S, de Jong MA, Astreinidou E, Tans L, Keskin-Cambay F, Krol ADG, van de Water S, Bijman RG, Hoogeman MS. The impact of treatment accuracy on proton therapy patient selection for oropharyngeal cancer patients. <i>Radiother Oncol.</i> 2017 Dec;125(3):520-525. doi: 10.1016/j.radonc.2017.09.028. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074078.	O	No reporta desenlaces de interés
Bagley 2020	Bagley AF, Ye R, Garden AS, Gunn GB, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Phan J, Sturgis EM, Ferrarotto R, Wu R, Liu AY, Frank SJ. Xerostomia-related quality of life for patients with oropharyngeal carcinoma treated with proton therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2020 Jan;142:133-139. doi: 10.1016/j.radonc.2019.07.012. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31431373; PMCID: PMC8457365.	O	No reporta desenlaces de interés
Bahig 2023	Bahig H, Ehab HY, Garden AS, Ng SP, Frank SJ, Nguyen T, Gunn GB, Rosenthal DI, Fuller CD, Ferrarotto R, Bell D, Su S, Phan J. Long-term outcomes of modern multidisciplinary management of sinonasal cancers: The M. D. Anderson experience. <i>Head Neck.</i> 2023 Jul;45(7):1692-1703. doi: 10.1002/hed.27381. Epub 2023 May 10. PMID: 37165701.	O	No reporta desenlaces de interés
Bao 2018	Bao C, Sun Y, Dong Y, Le Z, Lin LC, Kong L, Lu JJ. The relative biological effectiveness of proton and carbon ion beams in photon-sensitive and resistant nasopharyngeal cancer cells. <i>Translational Cancer Research.</i> 2018 Feb;7(1).	O	No reporta desenlaces de interés
Bishop 2021	Bishop AJ, Livingston JA, Ning MS, Valdez ID, Wages CA, McAleer MF, Paulino AC, Grosshans DR, Woodhouse KD, Tao R, Roth ME. Young adult populations face yet another barrier to care with insurers: limited access to proton therapy. <i>International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.</i> 2021 Aug 1;110(5):1496-504.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Biswal 2022	Biswal NC, Rodrigues DB, Yao W, Molitoris JK, Witek ME, Chen S. Evaluation of intrafraction couch shifts for proton treatment delivery in head-and-neck cancer patients: Toward optimal imaging frequency. J Appl Clin Med Phys. 2022 Dec;23(12):e13795. doi: 10.1002/acm2.13795. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36239306; PMCID: PMC9797163.	O	No reporta desenlaces de interés
Blanchard 2016	Blanchard P, Wong AJ, Gunn GB, Garden AS, Mohamed ASR, Rosenthal DI, Crutison J, Wu R, Zhang X, Zhu XR, Mohan R, Amin MV, Fuller CD, Frank SJ. Toward a model-based patient selection strategy for proton therapy: External validation of photon-derived normal tissue complication probability models in a head and neck proton therapy cohort. Radiother Oncol. 2016 Dec;121(3):381-386. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.022. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27641784; PMCID: PMC5474306.	O	No reporta desenlaces de interés
Blomquist 2016	Blomquist E, Engström ER, Borota L, Gál G, Nilsson K, Lewén A, Montelius A, Grusell E, Isacson U, Enblad P. Positive correlation between occlusion rate and nidus size of proton beam treated brain arteriovenous malformations (AVMs). Acta On-col. 2016;55(1):105-12. doi: 10.3109/0284186X.2015.1043023. Epub 2015 May 14. PMID: 25972265.	O	No reporta desenlaces de interés
Bradley 2015	Bradley J, Bottani B, Klein E. Proton Therapy. An Update on the S. Lee Kling Proton Therapy Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University. Mo Med. 2015 Sep-Oct;112(5):355-7. PMID: 26606815; PMCID: PMC6167246.	O	No reporta desenlaces de interés
Bronk 2018	Bronk JK, Guha-Thakurta N, Allen PK, Mahajan A, Grosshans DR, McGovern SL. Analysis of pseudoprogression after proton or photon therapy of 99 patients with low grade and anaplastic glioma. Clin Transl Radiat Oncol. 2018;9:30-4.	O	No reporta desenlaces de interés
Cao 2021	Cao J, Zhang X, Jiang B, Chen J, Wang X, Wang L, Sahoo N, Zhu XR, Ye R, Blanchard P, Garden AS, Fuller CD, Gunn GB, Frank SJ. Intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer reduces rates of late xerostomia. Radiother Oncol. 2021 Jul;160:32-39. doi: 10.1016/j.radonc.2021.03.036. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839202; PMCID: PMC8349568.	O	No reporta desenlaces de interés
Cao 2022	Cao X, Liu P, Gao XS, Shang S, Liu J, Wang Z, Su M, Ding X. Redefine the Role of Proton Beam Therapy for the Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Assisting the Reduction of Acute Hematologic Toxicity. Front Oncol. 2022 Jun 30;12:812031. doi: 10.3389/fonc.2022.812031. PMID: 35847952; PMCID: PMC9280487.	O	No reporta desenlaces de interés
Cella 2021	Cella L, Monti S, Xu T, Liuzzi R, Stanzione A, Durante M, Mohan R, Liao Z, Palma G. Probing thoracic dose patterns associated to pericardial effusion and mortality in patients treated with photons and protons for locally advanced non-small-cell lung cancer. Radiother Oncol. 2021 Jul;160:148-158. doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.025. Epub 2021 May 9. PMID: 33979653; PMCID: PMC8238861.	O	No reporta desenlaces de interés
Chen 2018	Chen Y, Grassberger C, Li J, Hong TS, Paganetti H. Impact of potentially variable RBE in liver proton therapy. Phys Med Biol. 2018 Sep 21;63(19):195001. doi: 10.1088/1361-6560/aadf24. PMID: 30183674; PMCID: PMC6207451.	O	No reporta desenlaces de interés
Chi 2017	Chi A, Lin LC, Wen S, Yan H, Hsi WC. Comparison of photon volumetric modulated arc therapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated carbon ion therapy for delivery of hypo-fractionated thoracic radiotherapy. Radiat Oncol. 2017 Aug 15;12(1):132. doi: 10.1186/s13014-017-0866-0. PMID: 28810881; PMCID: PMC5558745.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Child 2021	Child AE, Warren EA, Grosshans DR, Paulino AC, Okcu MF, Ris MD, Mahajan A, Orobio J, Cirino PT, Minard CG, Viana AG, Bick J, Woods SP, Chintagumpala M, Kahalley LS. Long-term cognitive and academic outcomes among pediatric brain tumor survivors treated with proton versus photon radiotherapy. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2021 Sep;68(9):e29125. doi: 10.1002/pbc.29125. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114294; PMCID: PMC8316321.	O	No reporta desenlaces de interés
Chung 2022	Chung C, Trofimov A, Adams J, Kung J, Kirsch DG, oon S, Doppke K, Bortfeld T, Delaney TF. Comparison of 3D Conformal Proton Therapy, Intensity-Modulated Proton Therapy, and Intensity-Modulated Photon Therapy for Retroperitoneal Sarcoma. <i>Sarcoma</i> . 2022 Mar 19;2022:5540615. doi: 10.1155/2022/5540615. PMID: 35345672; PMCID: PMC8957461.	O	No reporta desenlaces de interés
Chuong 2018	Chuong M, Badiyan SN, Yam M, Li Z, Langen K, Regine W, Morris C, Snider J 3rd, Mehta M, Huh S, Rutenberg M, Nichols RC. Pencil beam scanning versus passively scattered proton therapy for unresectable pancreatic cancer. <i>J Gastrointest Oncol</i> . 2018 Aug;9(4):687-693. doi: 10.21037/jgo.2018.03.14. PMID: 30151265; PMCID: PMC6087865.	O	No reporta desenlaces de interés
Clivio 2013	Clivio A, Kluge A, Cozzi L, Köhler C, Neumann O, Vanetti E, Wlodarczyk W, Marnitz S. Intensity modulated proton beam radiation for brachytherapy in patients with cervical carcinoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2013 Dec 1;87(5):897-903. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.08.027. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24119834.	O	No reporta desenlaces de interés
Davuluri 2017	Davuluri R, Jiang W, Fang P, Xu C, Komaki R, Gomez DR, Welsh J, Cox JD, Crane CH, Hsu CC, Lin SH. Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2017 Sep 1;99(1):128-135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.037. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28816138.	O	No reporta desenlaces de interés
deBoer 2018	de Boer P, van de Schoot AJAJ, Westerveld H, Smit M, Buist MR, Bel A, Rasch CRN, Stalpers LJA. Target tailoring and proton beam therapy to reduce small bowel dose in cervical cancer radiotherapy : A comparison of benefits. <i>Strahlenther Onkol</i> . 201 Mar;194(3):255-263. doi: 10.1007/s00066-017-1224-8. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101415; PMCID: PMC5847034.	O	No reporta desenlaces de interés
Dennis 2013	Dennis ER, Bussiere MR, Niemierko A, Lu MW, Fullerton BC, Loeffler JS, Shih HA. A comparison of critical structu e dose and toxicity risks in patients with low grade gliomas treated with IMRT versus proton radiation therapy. <i>Technol Cancer Res Treat</i> . 2013 Feb;12(1):1-9. doi: 10.7785/tcrt.2012.500276. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22775339.	O	No reporta desenlaces de interés
Ding 2014	Ding X, Dionisi F, Tang S, Ingram M, Hung CY, Prionas E, Lichtenwalner P, Butterwick I, Zhai H, Yin L, Lin H, Kassae A, Avery S. A comprehensive dosimetric study of pancreatic cancer treatment using three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT), intensity-modulated radiation therapy (IMRT), volumetric-modulated radiation therapy (VMAT), and passive-scattering and modulated-scanning proton therapy (PT). <i>Med Dosim</i> . 2014 Summer;39(2):139-45. doi: 10.1016/j.meddos.2013.11.005. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24661778.	O	No reporta desenlaces de interés
Dinges 2015	Dinges E, Felderman N, McGuire S, Gross B, Bhatia S, Mott S, Buatti J, Wang D. Bone marrow sparing in intensity modulated proton therapy for cervical cancer: Efficacy and obustness under range and setup uncertainties. <i>Radiother Oncol</i> . 2015 Jun;115(3):373-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.05.005. Epub 2015 May 13. PMID: 25981130; PMCID: PMC4508248.	O	No reporta desenlaces de interés
Dunger 2021	Dünger L, Seidlitz A, Jentsch C, Platzek I, Kotzerke J, Beuthien-Baumann B, Baumann M, Krause M, Troost EGC, Raschke F. Reduced diffusion in white matter after radiotherapy with photons and protons. <i>Radiother Oncol</i> . 2021 Nov;164:66-72. doi: 10.1016/j.radonc.2021.09.007. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34537290.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Echeverria 2013	Echeverria AE, McCurdy M, Castillo R, Bernard V, Ramos NV, Buckley W, Castillo E, Liu P, Martinez J, Guerrero T. Proton therapy radiation pneumonitis local dose-response in esophagus cancer patients. <i>Radiother Oncol.</i> 2013 Jan;106(1):124-9. doi: 10.1016/j.radonc.2012.09.003. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23127772; PMCID: PMC3696882.	O	No reporta desenlaces de interés
Efstathiou 2012	Efstathiou JA, Paly JJ, Lu HM, Athar BS, Moteabbed M, Niemierko A, Adams JA, Bekelman JE, Shipley WU, Zietman AL, Paganetti H. Adjuvant radiation therapy for early stage seminoma: proton versus photon planning comparison and modeling of second cancer risk. <i>Radiother Oncol.</i> 2012 Apr;103(1):12-7. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.012. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22391053.	O	No reporta desenlaces de interés
Eichkorn 2022	Eichkorn T, Bauer J, Bahn E, Lischalk JW, Meixner E, Sandrini E, Regnery S, Held T, Hörner-Rieber J, Alber M, Herfarth K, Debus J, König L, Harrabi S. Radiation-induced contrast enhancement following proton radiotherapy for low-grade glioma depends on tumor characteristics and is rarer in children than adults. <i>Radiother Oncol.</i> 2022 Jul;172:54-64. doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.005. Epub 2022 May 11. PMID: 35568281.	O	No reporta desenlaces de interés
Eley 2016	Eley JG, Friedrich T, Homann KL, Howell RM, Scholz M, Durante M, Newhauser WD. Comparative Risk Predictions of Second Cancers After Carbon-Ion Therapy Versus Proton Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2016 May 1;95(1):279-286. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.032. Epub 2016 Feb 16. PMID: 27084647; PMCID: PMC4844193.	O	No reporta desenlaces de interés
Eulitz 2023	Eulitz J, G C Troost E, Klünder L, Raschke F, Hahn C, Schulz E, Seidlitz A, Thiem J, Karpowitz C, Hahlbohm P, Grey A, Engelland K, Löck S, Krause M, Lühr A. Increased relative biological effectiveness and periventricular radiosensitivity in proton therapy of glioma patients. <i>Radiother Oncol.</i> 2023 Jan;178:109422. doi: 10.1016/j.radonc.2022.11.011. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36435337.	O	No reporta desenlaces de interés
Fukumitsu 2012	Fukumitsu N, Hashimoto T, Okumura T, Mizumoto M, Tohno E, Fukuda K, Abei M, Sakae T, Sakurai H. Investigation of the geometric accuracy of proton beam irradiation in the liver. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2012 Feb 1;82(2):826-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.028. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21236603.	O	No reporta desenlaces de interés
Galle 2018	Galle JO, Long DE, Lautenschlaeger T, Zellars RC, Watson GA, Ellsworth SG. Effects of Proton Center Closure on Pediatric Case Volume and Resident Education at an Academic Cancer Center. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018 Mar 1;100(3):710-718. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.055. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29413283.	O	No reporta desenlaces de interés
Goddard 2018	Goddard LC, Brodin NP, Bodner WR, Garg MK, Tomé WA. Comparing photon and proton-based hypofractionated SBRT for prostate cancer accounting for robustness and realistic treatment deliverability. <i>Br J Radiol.</i> 2018 May;91(1085):20180010. doi: 10.1259/bjr.20180010. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29436852; PMCID: PMC6190780.	O	No reporta desenlaces de interés
Grant 2020	Grant SR, Williamson TD, Stieb S, Shah SJ, David Fuller C, Rosenthal DI, Frank SJ, Garden AS, Morrison WH, Phan J, Moreno AC, Reddy JP, Cardoso RC, Liu AY, Wu RY, Gunn GB. A Dosimetric Comparison of Oral Cavity Sparing in the Unilateral Treatment of Early Stage Tonsil Cancer: IMRT, IMPT, and Tongue-Deviating Oral Stents. <i>Adv Radiat Oncol.</i> 2020 Aug 25;5(6):1359-1363. doi: 10.1016/j.adro.2020.08.007. PMID: 33305099; PMCID: PMC7718552.	O	No reporta desenlaces de interés
Grieco 2020	Grieco JA, Abrams AN, Evans CL, Yock TI, Pulsifer MB. A comparison study assessing neuropsychological outcome of patients with post-operative pediatric cerebellar mutism syndrome and matched controls after proton radiation therapy. <i>Childs Nerv Syst.</i> 2020 Feb;36(2):305-313. doi: 10.1007/s00381-019-04299-6. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31325031; PMCID: PMC7067447.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Harada 2016	Harada H, Fuji H, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Yamashita H, Asakura H, Nishimura T, Takahashi T, Murayama S. Dose escalation study of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. <i>Cancer Sci.</i> 2016 Jul;107(7):1018-21. doi: 10.1111/cas.12955. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27110950; PMCID: PMC4946725.	O	No reporta desenlaces de interés
Harris 2020	Harris WB, Zou W, Cheng C, Jain V, Teo BK, Dong L, Feigenberg SJ, Berman AT, Levin WP, Cengel KA, O'Reilly SE. Higher Dose Volumes May Be Better for Evaluating Radiation Pneumonitis in Lung Proton Therapy Patients Compared With Traditional Photon-Based Dose Constraints. <i>Adv Radiat Oncol.</i> 2020 Jun 29;5(5):943-950. doi: 10.1016/j.adro.2020.06.023. PMID: 33083657; PMCID: PMC7557193.	O	No reporta desenlaces de interés
Hashimoto 2016	Hashimoto S, Shibamoto Y, Iwata H, Ogino H, Shibata H, Toshito T, Sugie C, Mizoe JE. Whole-pelvic radiotherapy with spot-scanning proton beams for uterine cervical cancer: a planning study. <i>J Radiat Res.</i> 2016 Sep;57(5):524-532. doi: 10.1093/jrr/rrw052. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27380800; PMCID: PMC5045079.	O	No reporta desenlaces de interés
Heitzer 2021	Heitzer AM, Kahalley LS, Minard CG, Stafford C, Grosshans DR, Okcu MF, Raghubar KP, Gragert M, McCurdy M, Warren EH, Gomez J, Ris MD, Paulino AC, Chintagumpala M. Treatment age and neurocognitive outcomes following proton beam radiotherapy for pediatric low- and intermediate-grade gliomas. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2021 Aug;68(8):e29096. doi: 10.1002/pbc.29096. Epub 2021 May 21. PMID: 34019329; PMCID: PMC9040342.	O	No reporta desenlaces de interés
Hessen 2021	Hessen ED, Makocki S, van der Heide UA, Jasperse B, Lutkenhaus LJ, Lamers E, Damen E, Troost EGC, Borst GR. The impact of anatomical changes during photon or proton based radiation treatment on tumor dose in glioblastoma dose escalation trials. <i>Radiother Oncol.</i> 2021 Nov;164:202-208. doi: 10.1016/j.radonc.2021.09.022. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34592361.	O	No reporta desenlaces de interés
Hoffmann 2022	Hoffmann L, Mortensen H, Shamshad M, Berbee M, Bizzocchi N, Bütof R, Canters R, Defraene G, Ehmsen ML, Fiorini F, Haustermans K, Hulley R, Korevaar EW, Clarke M, Makocki S, Muijs CT, Murray L, Nicholas O, Nordmark M, Radhakrishna G, Thomas M, Troost EGC, Vilches-Freixas G, Visser S, Weber DC, Møller DS. Treatment planning comparison in the PROTECT-trial randomising proton versus photon beam therapy in oesophageal cancer: Results from eight European centres. <i>Radiother Oncol.</i> 2022 Jul;172:32-41. doi: 10.1016/j.radonc.2022.04.029. Epub 2022 May 2. PMID: 35513132.	O	No reporta desenlaces de interés
Holliday 2016	Holliday EB, Kocak-Uzel E, Feng L, Thaker NG, Blanchard P, Rosenthal DI, Gunn GB, Garden AS, Frank SJ. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: A case-matched control analysis. <i>Med Dosim.</i> 2016 Autumn;41(3):189-94. doi: 10.1016/j.meddos.2016.01.002. Epub 2016 May 4. PMID: 27158021.	O	No reporta desenlaces de interés
Holm 2017	Holm AIS, Petersen JBB, Muren LP, Seiersen K, Borghammer P, Lukacova S. Functional image-guided dose escalation in gliomas using of state-of-the-art photon vs. proton therapy. <i>Acta Oncol.</i> 2017 Jun;56(6):826-831. doi: 10.1080/0284186X.2017.1285498. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28464742.	O	No reporta desenlaces de interés
Holtzman 2019	Holtzman AL, Bryant CM, Mendenhall NP, Mendenhall WM, Nichols RC, Henderson RH, Figura N, Morris CG, Williams CR, Li Z, Hoppe BS. Patient-Reported Sexual Survivorship Following High-Dose Image-Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. <i>Radiother Oncol.</i> 2019 May;134:204-210. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.029. Epub 2019 Feb 27. PMID: 31005217.	O	No reporta desenlaces de interés
Hoppe 2017	Hoppe BS, Harris S, Rhoton-Vlasak A, Bryant C, Morris CG, Dagan R, Nichols RC, Mendenhall WM, Henderson RH, Li Z, Mendenhall NP. Sperm preservation and neutron contamination following proton therapy for prostate cancer study. <i>Acta Oncol.</i> 2017 Jan;56(1):17-20. doi: 10.1080/0284186X.2016.1205219. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27420031.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Horn 2016	Horn S, Fournier-Bidoz N, Pernin V, Peurien D, Vaillant M, Dendale R, Fourquet A, Kirova YM. Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therap . Cancer Radiother. 2016 Apr;20(2):98-103. doi: 10.1016/j.canrad.2015.11.002. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26992750.	O	No reporta desenlaces de interés
Houweling 2017	Houweling AC, Crama K, Visser J, Fukata K, Rasch CR, Ohno T, Bel A, van der Horst A. Comparing the dosimetric impact of interfractional anatomical changes in photon, proton and carbon ion radiotherapy for pancreatic cancer patients. Phys Med Biol. 2017 Apr 21;62(8):3051-3064. doi: 10.1088/1361-6560/aa6419. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28252445.	O	No reporta desenlaces de interés
Hsieh 2019	Hsieh CE, Venkatesulu BP, Lee CH, Hung SP, Wong PF, Aithala SP, Kim BK, Rao A, Tung-Chieh Chang J, Tsang NM, Wang CC, Lee CC, Lin CC, Tseng JH, Chou WC, Wang YC, Krishnan S, Hong JH. Predictors of Radiation-Induced Liver Disease in Eastern and Western Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Proton Beam Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Sep 1;105(1):73-86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.032. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797890.	O	No reporta desenlaces de interés
Ieko 2020	Ieko Y, Kadoya N, Kanai T, Nakajima Y, Arai K, Kato T, Ito K, Miyasaka Y, Takeda K, Iwai T, Nemoto K, Jingu K. The impact of 4DCT-ventilation imaging-guided proton therapy on stereotactic body radiotherapy for lung cancer. Radiol Phys Technol. 2020 Sep;13(3):230-237. doi: 10.1007/s12194-020-00572-5. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32537735.	O	No reporta desenlaces de interés
Ishikawa 2016	Ishikawa Y, Nakamura T, Kato T, Kadoya N, Suzuki M, Azami Y, Hareyama M, Kikuchi Y, Jingu K. Dosemetric Parameters Predictive of Rib Fractures after Proton Beam Therapy for Early-Stage Lung Cancer. Tohoku J Exp Med. 2016 Apr;238(4):339-45. doi: 10.1620/tjem.238.339. PMID: 27087118.	O	No reporta desenlaces de interés
Jahangiri 2022	Jahangiri P, Pournazari K, Torigian DA, Werner TJ, Swisher-McClure S, Simone CB, 2nd, Alavi A. A prospective study of the feasibility of FDG-PET/CT imaging to quantify radiation-induced lung inflammation in locally advanced non-small cell lung canc Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;113(4).	O	No reporta desenlaces de interés
Jain 2020	Jain V, Niezink AGH, Frick M, Doucette A, Mendes A, Simone CB 2nd, Langendijk JA, Wijsman R, Feigenberg SJ, Levin W, Cengel KA, van der Schaaf A, Berman AT. Updating Photon-Based Normal Tissue Complication Probability Models for Pneumonitis in Patients With Lung Cancer Treated With Proton Beam Therapy. Pract Radiat Oncol. 2020 Sep-Oct;10(5):e330-e338. doi: 10.1016/j.prro.2020.04.005. Epub 2020 May 13. PMID: 32416270.	O	No reporta desenlaces de interés
Jakobi 2015	Jakobi A, Stützer K, Bandurska-Luque A, Löck S, Haase R, Wack LJ, Mönnich D, Thorwarth D, Perez D, Lühr A, Zips D, Krause M, Baumann M, Perrin R, Richter C. NTCP reduction for advanced head and neck cancer patients using proton thera-py for complete or sequential boost treatment versus photon therapy. Acta Oncol. 2015;54(9):1658-64. doi: 10.3109/0284186X.2015.1071920. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26340301.	O	No reporta desenlaces de interés
Jeans 2020	Jeans EB, Jethwa KR, Harmsen WS, Neben-Wittich M, Ashman JB, Merrell KW, Giffey B, Ito S, Kazemba B, Beltran C, Haddock MG, Hallemeier CL. Clinical Implementation of Preoperative Short-Course Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Patients With Rectal Cancer. Adv Radiat Oncol. 2020 May 22;5(5):865-870. doi: 10.1016/j.adro.2020.05.004. PMID: 33083648; PMCID: PMC7557137.	O	No reporta desenlaces de interés
Jin 2020	Jin MC, Harris JP, Sabolch AN, Gensheimer M, Le QT, Beadle BM, Pollom EL. Proton radiotherapy and treatment delay in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 2020 Nov;130(11):E598-E604. doi: 10.1002/lary.28458. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31837165.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Jorgensen 2013	Jørgensen AY, Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, Vogelius IR, Rosenschöld PM, Petersen PM, Specht L. The effect on esophagus after different radiotherapy techniques for early stage Hodgkin's lymphoma. <i>Acta Oncol.</i> 2013 Oct;52(7):1559-65. doi: 10.3109/0284186X.2013.813636. PMID: 24047340.	O	No reporta desenlaces de interés
Kanemoto 2013	Kanemoto A, Mizumoto M, Okumura T, Takahashi H, Hashimoto T, Oshiro Y, Fukumitsu N, Moritake T, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H. Dose-volume histogram analysis for risk factors of radiation-induced rib fracture after hypofractionated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. <i>Acta Oncol.</i> 2013 Apr;52(3):538-44. doi: 10.3109/0284186X.2012.718094. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22950386.	O	No reporta desenlaces de interés
Kato 2022	Kato T, Kato M, Takemasa K, Murakami M. Dosimetric Effects of the Supine and Prone Positions in Proton Therapy for Prostate Cancer. <i>J Med Phys.</i> 2022 Oct-Dec;47(4):331-335. doi: 10.4103/jmp.jmp_85_22. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36908499; PMCID: PMC9997540.	O	No reporta desenlaces de interés
Kil 2013	Kil WJ, Nichols RC Jr, Hoppe BS, Morris CG, Marcus RB Jr, Mendenhall W, Mendenhall NP, Li Z, Costa JA, Williams CR, Henderson RH. Hypofractionated passively scattered proton radiotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer is not associated with post-treatment testosterone suppression. <i>Acta Oncol.</i> 2013 Apr;52(3):492-7. doi: 10.3109/0284186X.2013.767983. PMID: 23477360; PMCID: PMC3613975.	O	No reporta desenlaces de interés
Kim 2014	Kim SY, Cho JH. A dose comparison of proton radiotherapy and photon radiotherapy for pediatric brain tumor. <i>Radiation Effects and Defects in Solids.</i> 2014 Dec 2;169(12):1031-7.	O	No reporta desenlaces de interés
Kim 2015	Kim SY, Lee HK, Shin HW, Kim SC, Cho JH. The study on changes of rectum area in proton prostate cancer therapy. <i>Radiation Effects and Defects in Solids.</i> 2015 Oct 3;170(10):796-804.	O	No reporta desenlaces de interés
Kirk 2015	Kirk ML, Tang S, Zhai H, Vapiwala N, Deville C, James P, Bekelman JE, Christodouleas JP, Tochner Z, Both S. Comparison of prostate proton treatment planning technique, interfraction robustness, and analysis of single-field treatment feasibility. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2015 Mar-Apr;5(2):99-105. doi: 10.1016/j.pro.2014.05.008. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25413411.	O	No reporta desenlaces de interés
Koetsier 2023	Koetsier KS, Mehan WA Jr, Buch K, Welling DB, van Benthem PPG, Hensen EF, Shih HA. Labyrinthine Fluid Signal Intensity on T2-Weighted MR Imaging in Patients With Vestibular Schwannomas Undergoing Proton Radiotherapy: A Longitudinal Assessment. <i>Otol Neurotol.</i> 2023 Feb 1;44(2):183-190. doi: 10.1097/MAO.0000000000003774. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36624600; PMCID: PMC9835662.	O	No reporta desenlaces de interés
Kole 2015	Kole TP, Nichols RC, Lei S, Wu B, Huh SN, Morris CG, Lee S, Tong M, Mendenhall NP, Dritschilo A, Collins SP. A dosimetric comparison of ultra-hypofractionated passively scattered proton radiotherapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the definitive treatment of localized prostate cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2015 Jun;54(6):825-31. doi: 10.3109/0284186X.2014.953260. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25227898.	O	No reporta desenlaces de interés
Kosaki 2012	Kosaki K, Ecker S, Habermehl D, Rieken S, Jäkel O, Herfarth K, Debus J, Combs SE. Comparison of intensity modulated radiotherapy (IMRT) with intensity modulated particle therapy (IMPT) using fixed beams or an ion gantry for the treatment of patients with skull base meningiomas. <i>Radiat Oncol.</i> 2012 Mar 22;7:44. doi: 10.1186/1748-717X-7-44. PMID: 22439607; PMCID: PMC3338385.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Kowalski 2020	Kowalski ES, Feigenberg SJ, Cohen J, Fellows Z, Vadnais P, Rice S, Mishra MV, Molitoris JK, Nichols EM, Snider JW 3rd. Optimal Target Delineation and Treatment Techniques in the Era of Conformal Photon and Proton Breast and Regional Nodal Irradiation. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2020 May-Jun;10(3):174-182. doi: 10.1016/j.prro.2019.11.010. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786234.	O	No reporta desenlaces de interés
Kyriakakis 2016	Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield , Loughrey C, Short SC, Murray RD. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2016 Mar;84(3):372-9. doi: 10.1111/cen.12969. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26501843.	O	No reporta desenlaces de interés
Langegard 2020	Langegård U, Ahlberg K, Björk-Eriksson T, Fransson P, Johansson B, Ohlsson-Nevo E, Witt-Nyström P, Sjövall K. The Art of Living With Symptoms: A Qualitative Study Among Patients With Primary Brain Tumors Receiving Proton Beam Therapy. <i>Cancer Nurs.</i> 2020 Mar/Apr;43(2):E79-E86. doi: 10.1097/NCC.0000000000000692. PMID: 30688666; PMCID: PMC7043731.	O	No reporta desenlaces de interés
Langegard 2021	Langegård U, Fransson P, Björk-Eriksson T, Johansson B, Ohlsson-Nevo E, Sjövall K, Ahlberg K. Health-related quality of life in patients with primary brain tumors during and three months after treatment with proton beam therapy. <i>Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.</i> 2021 Feb 12;17:5-17. doi: 10.1016/j.tipsro.2021.01.004. PMID: 33659718; PMCID: PMC7890462.	O	No reporta desenlaces de interés
Lawell 2019	Lawell MP, Bajaj BVM, Gallotto SL, Hess CB, Patteson BE, Nartowicz JA, Gliblin MJ, Kleinerman RA, Berrington de Gonzalez A, Ebb DH, Tarbell NJ, MacDonald SM, Weyman EA, Yock TI. Increased distance from a treating proton center is associated with diminished ability to follow patients enrolled on a multicenter radiation oncology registry. <i>Radiother Oncol.</i> 2019 May;134:25-29. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.007. Epub 2019 Jan 31. PMID: 31005220.	O	No reporta desenlaces de interés
Lecornu 2021	Lecornu M, Lesueur P, Salleron J, Balosso J, Stefan D, Kao W, Plouhinec T, Vela A, Dutheil P, Bouter J, Marty PA, Thariat J, Quintyn JC. Prospective Assessment of Early Proton Therapy-Induced Optic Neuropathy in Patients With Intracranial, Orbital or Sinonasal Tumors: Impact of A Standardized Ophthalmological Follow Up. <i>Front Oncol.</i> 2021 Jun 15;11:673886. doi: 10.3389/fonc.2021.673886. PMID: 34211847; PMCID: PMC8239302.	O	No reporta desenlaces de interés
Lewis 2022	Lewis L, Kreinbrink P, Richardson M, Westerfield M, Doberstein M, Zhang , Redmond K, Takiar V. Intensity Modulated Proton Therapy Better Sparing Non-Adjacent Organs and Reduces the Risk of Secondary Malignant Neoplasms in the Treatment of Sinonasal Cancers. <i>Med Dosim.</i> 2022 Summer;47(2):117-122. doi: 10.1016/j.meddos.2021.11.002. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34952761.	O	No reporta desenlaces de interés
Li 2019	Li Y, Dykstra M, Best TD, Pursley J, Chopra N, Keane FK, et al. Differential inflammatory response dynamics in normal lung following stereotactic body radiation therapy with protons versus photons. <i>Radiother Oncol.</i> 2019;136:169-75.	O	No reporta desenlaces de interés
Liang 2018	Liang X, Bradley JA, Zheng D, Rutenberg M, Yeung D, Mendenhall N, Li Z. Prognostic factors of radiation dermatitis following passive-scattering proton therapy for breast cancer. <i>Radiat Oncol.</i> 2018 Apr 19;13(1):72. doi: 10.1186/s13014-018-1004-3. PMID: 29673384; PMCID: PMC5909216.	O	No reporta desenlaces de interés
Lin 2015	Lin LL, Vennarini S, Dimofte A, Ravanelli D, Shillington K, Batra S, Tochner Z, Both S, Freedman G. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2015 Jul;54(7):1032-9. doi: 10.3109/0284186X.2015.1011756. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25789715.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Lin 2017	Lin SH, Merrell KW, Shen J, Verma V, Correa AM, Wang L, et al. Multi-institutional analysis of radiation modality use and postoperative outcomes of neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. <i>Radiother Oncol.</i> 2017;123(3):376-81.	O	No reporta desenlaces de interés
Ling 2014	Ling TC, Slater JM, Nookala P, Mifflin R, Gove R, Ly AM, Patyal B, Slater JD, Yang GY. Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Proton and 3D Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for Reducing Perioperative Cardio-pulmonary Complications in Esophageal Cancer Patients. <i>Cancers (Basel).</i> 2014 Dec 5;6(4):2356-68. doi: 10.3390/cancers6042356. PMID: 25489937; PMCID: PMC4276971.	O	No reporta desenlaces de interés
Lischalk 2018	Lischalk JW, Chen H, Repka MC, Campbell LD, Obayomi-Davies O, Kataria S, Kole TP, Rudra S, Collins BT. Definitive hypofractionated radiation therapy for early stage breast cancer: Dosimetric feasibility of stereotactic ablative radiotherapy and proton beam therapy for intact breast tumors. <i>Adv Radiat Oncol.</i> 2018 Jun 11;3(3):447-457. doi: 10.1016/j.adro.2018.05.002. PMID: 30202812; PMCID: PMC6128030.	O	No reporta desenlaces de interés
Liu 2018	Liu C, Sio TT, Deng W, Shan J, Daniels TB, Rule WG, Lara PR, Korte SM, Shen J, Ding X, Schild SE, Bues M, Liu W. Small-spot intensity-modulated proton therapy and volumetric-modulated arc therapies for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: A dosimetric comparative study. <i>J Appl Clin Med Phys.</i> 2018 Nov;19(6):140-148. doi: 10.1002/acm2.12459. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30328674; PMCID: PMC6236833.	O	No reporta desenlaces de interés
Liu 2019	Liu C, Yu NY, Shan J, Bhangoo RS, Daniels TB, Chiang JS, Ding X, Lara P, Patrick CL, Archuleta JP, DeWees T, Hu Y, Schild SE, Bues M, Sio TT, Liu W. Technical Note: Treatment planning system (TPS) approximations matter - comparing intensity-modulated proton therapy (IMPT) plan quality and robustness between a commercial and an in-house developed TPS for nonsmall cell lung cancer (NSCLC). <i>Med Phys.</i> 2019 Nov;46(11):4755-4762. doi: 10.1002/mp.13809. Epub 2019 Sep 21. PMID: 31498885.	O	No reporta desenlaces de interés
Liu 2016	Liu C, Schild SE, Chang JY, Liao Z, Korte S, Shen J, Ding X, Hu Y, Kang Y, Keole SR, Sio TT, Wong WW, Sahoo N, Bues M, Liu W. Impact of Spot Size and Spacing on the Quality of Robustly Optimized Intensity Modulated Proton Therapy Plans for Lung Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018 Jun 1;101(2):479-489. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.009. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29550033; PMCID: PMC5935576.	O	No reporta desenlaces de interés
Loap 2021	Loap P, Beddok A, Cao KI, Goudjil F, Fourquet A, Dendale R, Kirova Y. Clinical practice of breast cancer protontherapy: A single-centre experience from selection to treatment. <i>Cancer Radiother.</i> 2021 Jun;25(4):358-365. doi: 10.1016/j.canrad.2021.01.005. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33676830.	O	No reporta desenlaces de interés
Loizeau 2021	Loizeau N, Fabiano S, Papp D, Stützer K, Jakobi A, Bandurska-Luque A, Troost EGC, Richter C, Unkelbach J. Optimal Allocation of Proton Therapy Slots in Combined Proton-Photon Radiation Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2021 Sep 1;111(1):196-207. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.054. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33848609.	O	No reporta desenlaces de interés
Madani 2015	Madani I, Lomax AJ, Albertini F, Trnková P, Weber DC. Dose-painting intensity-modulated proton therapy for intermediate- and high-risk meningioma. <i>Radiat Oncol.</i> 2015 Mar 30;10:72. doi: 10.1186/s13014-015-0384-x. PMID: 25890217; PMCID: PMC4404662.	O	No reporta desenlaces de interés
Mahal 2016	Mahal BA, Chen YW, Efsthathiou JA, Muralidhar V, Hoffman KE, Yu JB, Feng FY, Beard CJ, Martin NE, Orio PF 3rd, Nguyen PL. National trends and determinants of proton therapy use for prostate cancer: A National Cancer Data Base study. <i>Cancer.</i> 2016 May 15;122(10):1505-12. doi: 10.1002/cncr.29960. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26970022.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Mak 2022	Mak DY, Siddiqui Z, Liu ZA, Dama H, MacDonald SM, Wu S, Murphy ES, Hall MD, Malkov V, Onar-Thomas A, Ahmed S, Dhall G, Tsang DS. Photon versus proton whole ventricular radiotherapy for non-germinomatous germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2022 Sep;69(9):e29697. doi: 10.1002/pbc.29697. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35373903; PMCID: PMC9329212.	O	No reporta desenlaces de interés
Mast 2014	Mast ME, Vredevelde EJ, Credoe HM, van Egmond J, Heijnenbroek MW, Hug EB, Kalk P, van Kempen-Harteveld LM, Korevaar EW, van der Laan HP, Langendijk JA, Rozema HJ, Petoukhova AL, Schippers JM, Struikmans H, Maduro JH. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2014 Nov;148(1):33-9. doi: 10.1007/s10549-014-3149-6. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25266130; PMCID: PMC4196139.	O	No reporta desenlaces de interés
Mathis 2018	Mathis T, Hofverberg P, Caujolle JP, Héroult J, Leal C, Maschi C, Delaunay B, Baillif S, Kodjikian L, Thariat J. Occurrence of Phosphenes in Patients Undergoing Proton Beam Therapy for Ocular Tumor. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2018 Aug;192:31-38. doi: 10.1016/j.ajo.2018.05.006. Epub 2018 May 26. PMID: 29753854.	O	No reporta desenlaces de interés
Matney 2013	Matney J, Park PC, Bluett J, Chen YP, Liu W, Court LE, Liao Z, Li H, Mohan R. Effects of respiratory motion on passively scattered proton therapy versus intensity modulated photon therapy for stage III lung cancer: are proton plans more sensitive to breathing motion? <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2013 Nov 1;87(3):576-82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.007. PMID: 24074932; PMCID: PMC3825187.	O	No reporta desenlaces de interés
Matsumoto 2015	Matsumoto K, Nakamura K, Shioyama Y, Sasaki T, Ohga S, Yamaguchi T, Yoshitake T, Asai K, Kakiuchi G, Honda H. Treatment Planning Comparison for Carbon Ion Radiotherapy, Proton Therapy and Intensity-modulated Radiotherapy for Spinal Sarcoma. <i>Anticancer Res</i> . 2015 Jul;35(7):4083-9. PMID: 26124359.	O	No reporta desenlaces de interés
Meier 2017	Meier T, Mascia A, Wolf E, Kharofa J. Dosimetric Comparison of Intensity-Modulated Proton Therapy and Volumetric-Modulated Arc Therapy in Anal Cancer Patients and the Ability to Spare Bone Marrow. <i>Int J Part Ther</i> . 2017 Fall;4(2):11-17. doi: 10.14338/IJPT-17-00017. Epub 2017 Dec 28. PMID: 31773004; PMCID: PMC6871550.	O	No reporta desenlaces de interés
Mendenhall 2022	Mendenhall WM, Brooks ED, Smith S, Morris CG, Bryant CB, Henderson RH, Nichols RC Jr, McIntyre K, Klein SL, Mendenhall NP. Insurance Approval for Definitive Proton Therapy for Prostate Cancer. <i>Int J Part Ther</i> . 2021 Jul 27;8(3):36-42. doi: 10.14338/IJPT-21-00002.1. PMID: 35127974; PMCID: PMC8768894.	O	No reporta desenlaces de interés
Milby 2012	Milby AB, Both S, Ingram M, Lin LL. Dosimetric comparison of combined intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and proton therapy versus IMRT alone for pelvic and para-aortic radiotherapy in gynecologic malignancies. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2012 Mar 1;82(3):e477-84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.012. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22177626.	O	No reporta desenlaces de interés
Minatogawa 2021	Minatogawa H, Yasuda K, Dekura Y, Takao S, Matsuura T, Yoshimura T, Suzuki R, Yokota I, Fujima N, Onimaru R, Shi-mizu S, Aoyama H, Shirato H. Potential benefits of adaptive intensity-modulated proton therapy in nasopharyngeal carcinomas. <i>J Appl Clin Med Phys</i> . 2021 Jan;22(1):174-183. doi: 10.1002/acm2.13128. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33338323; PMCID: PMC7856494.	O	No reporta desenlaces de interés
Miyata 2023	Miyata J, Tominaga Y, Kondo K, Sonoda Y, Hanazawa H, Sakai M, Itasaka S, Oita M, Kuroda M. Dosimetric comparison of pencil beam scanning proton therapy with or without multi-leaf collimator versus volumetric-modulated arc therapy for treatment of malignant glioma. <i>Med Dosim</i> . 2023 Summer;48(2):105-112. doi: 10.1016/j.meddos.2023.01.008. Epub 2023 Mar 12. PMID: 36914455.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Mohan 2021	Mizumoto M, Yamamoto T, Ishikawa E, Matsuda M, Takano S, Ishikawa H, Okumura T, Sakurai H, Matsumura A, Tsuboi K. Proton beam therapy with concurrent chemotherapy for glioblastoma multiforme: comparison of nimustine hydrochloride and temozolomide. <i>J Neurooncol.</i> 2016 Oct;130(1):165-170. doi: 10.1007/s11060-016-2228-4. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27535747.	O	No reporta desenlaces de interés
Moller 2021	Møller DS, Poulsen PR, Hagner A, Dufour M, Nordmark M, Nyeng TB, Mortensen HR, Lutz CM, Hoffmann L. Strategies for Motion Robust Proton Therapy With Pencil Beam Scanning for Esophageal Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2021 Oct 1;111(2):539-548. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.040. Epub 2021 May 8. PMID: 33974885.	O	No reporta desenlaces de interés
Mondlane 2017	Mondlane G, Gubanski M, Lind PA, Ureba A, Siegbahn A. Comparative study of the calculated risk of radiation-induced cancer after photon- and proton-beam based radiosurgery of liver metastases. <i>Phys Med.</i> 2017 Oct;42:263-270. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.03.019. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28366554.	O	No reporta desenlaces de interés
Mondlane 2018	Mondlane G, Ureba A, Gubanski M, Lind PA, Siegbahn A. Estimation of Risk of Normal-tissue Toxicity Following Gastric Cancer Radiotherapy with Photon- or Scanned Proton-beams. <i>Anticancer Res.</i> 2018 May;38(5):2619-2625. doi: 10.21873/anticancer.12503. PMID: 29715081.	O	No reporta desenlaces de interés
Moreno 2020	Moreno AC, Gunther JR, Milgrom S, Fuller CD, Williamson T, Liu A, Wu R, Zhu XR, Dabaja BS, Pinnix CC. Effect of Deep Inspiration Breath Hold on Normal Tissue Sparing With Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Proton Therapy for Mediastinal Lymphoma. <i>Adv Radiat Oncol.</i> 2020 Aug 25;5(6):1255-1266. doi: 10.1016/j.adro.2020.08.004. PMID: 33305086; PMCID: PMC7718527.	O	No reporta desenlaces de interés
Moteabbed 2021	Moteabbed M, Harisinghani M, Paganetti H, Trofimov A, Lu HM, Efstathiou JA. Proton vs. photon radiotherapy for MR-guided dose escalation of intraprostatic lesions. <i>Acta Oncol.</i> 2021 Oct;60(10):1283-1290. doi: 10.1080/0284186X.2021.1947523. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34282708.	O	No reporta desenlaces de interés
Moteabbed 2016	Moteabbed M, Trofimov A, Sharp GC, Wang Y, Zietman AL, Efstathiou JA, Lu HM. A Prospective Comparison of the Effects of Interfractional Variations on Proton Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2016 May 1;95(1):444-453. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.366. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26907917; PMCID: PMC4834287.	O	No reporta desenlaces de interés
Moteabbed 2017	Moteabbed M, Trofimov A, Sharp GC, Wang Y, Zietman AL, Efstathiou JA, Lu HM. Proton therapy of prostate cancer by anterior-oblique beams: implications of setup and anatomy variations. <i>Phys Med Biol.</i> 2017 Mar 7;62(5):1644-1660. doi: 10.1088/1361-6560/62/5/1644. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28166057.	O	No reporta desenlaces de interés
Mozes 2017	Mozes P, Dittmar JO, Habermehl D, Tonndorf-Martini E, Hideghety K, Dittmar A, Debus J, Combs SE. Volumetric response of intracranial meningioma after photon or particle irradiation. <i>Acta Oncol.</i> 2017 Mar;56(3):431-437. doi: 10.1080/0284186X.2016.1259659. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27911139.	O	No reporta desenlaces de interés
Nakamura 2018	Nakamura M, Fukumitsu N, Kamizawa S, Numajiri H, Nemoto Murofushi K, Ohnishi K, Aihara T, Ishikawa H, Okumura T, Tsuboi K, Sakurai H. A validated proton beam therapy patch-field protocol for effective treatment of large hepatocellular carcinoma. <i>J Radiat Res.</i> 2018 Sep 1;59(5):632-638. doi: 10.1093/jrr/rry056. PMID: 30085200; PMCID: PMC6151630.	O	No reporta desenlaces de interés
Nakamura 2018	Nakamura N, Hojo H, Inoue K, Hotta K, Zenda S, Baba H, Onozawa M, Motegi A, Nakamura M, Kibe Y, Akimoto T. Late radiological changes after passive scattering proton beam therapy for Stage I lung cancer. <i>J Radiat Res.</i> 2018 Jul 1;59(4):456-461. doi: 10.1093/jrr/rry028. PMID: 29790995; PMCID: PMC6054174.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Narita 2018	Narita Y, Kato T, Ono T, Oyama S, Komori S, Arai K, Abe Y, Harada T, Nakamura T, Wada H, Kikuchi Y, Murakami M, Hosokawa Y. Effect of anatomical change on dose distribution during radiotherapy for maxillary sinus carcinoma: passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy. <i>British Journal of Radiology</i> . 2018;20180273	O	No reporta desenlaces de interés
Narita 2019	Narita Y, Kato T, Ono T, Oyama S, Komori S, Arai K, Abe Y, Harada T, Nakamura T, Wada H, Kikuchi Y, Murakami M, Hosokawa Y. Effect of anatomical change on dose distribution during radiotherapy for maxillary sinus carcinoma: passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy. <i>Br J Radiol</i> . 2019 Jan;92(1093):20180273. doi: 10.1259/bjr.20180273. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30281327; PMCID: PMC6435060.	O	No reporta desenlaces de interés
Narita 2021	Narita Y, Kato T, Ono T, Oyama S, Yamazaki Y, Ouchi H, Takemasa K, Murakami M. Trend analysis of the dosimetric impact of anatomical changes during proton therapy for maxillary sinus carcinoma. <i>J Appl Clin Med Phys</i> . 2021 Sep;22(9):298-306. doi: 10.1002/acm2.13391. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34402579; PMCID: PMC8425936.	O	No reporta desenlaces de interés
Navaratnam 2019	Navaratnam A, Cumsy J, Abdul-Muhsin H, Gagneur J, Shen J, Kosiorek H, Golařshar M, Kawashima A, Wong W, Ferrigni R, Humphreys MR. Assessment of Polyethylene Glycol Hydrogel Spacer and Its Effect on Rectal Radiation Dose in Prostate Cancer Patients Receiving Proton Beam Radiation Therapy. <i>Adv Radiat Oncol</i> . 2019 Sep 5;5(1):92-100. doi: 10.1016/j.adro.2019.08.007. PMID: 32051895; PMCID: PMC7004937.	O	No reporta desenlaces de interés
Navratil 2019	Navrátil M, Vondráček V, Andrlík M, Kubeš J, Rosina J, Grebenyuk A. LOW DOSE BATH FROM IMPT VS. IMXT FOR THE PELVIC AREA WHEN TREATING ADVANCED PROSTATE CANCER. <i>Radiat Prot Dosimetry</i> . 2019 Dec 31;186(2-3):377-380. doi: 10.1093/rpd/ncz235. PMID: 31711189.	O	No reporta desenlaces de interés
Nguyen 2023	Nguyen ML, Afrin KT, Newbury P, Henson C, Ahmad S. Comparison of intensity-modulated proton therapy (IMPT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of head and neck cancer based on radiobiological modelling. <i>Journal of Radiotherapy in Practice</i> . 2023;22:e91.	O	No reporta desenlaces de interés
Nichols 2019	Nichols RC, Morris CG, Bryant C, Hoppe BS, Henderson RH, Mendenhall WM, Li Z, Costa JA, Williams CR, Mendenhall NP. Serum Testosterone 60 Months after Passive-Scatter Proton Therapy for Localized Prostate Cancer. <i>Cancer Invest</i> . 2019;37(2):85-89. doi: 10.1080/07357907.2019.1565766. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30836776.	O	No reporta desenlaces de interés
Nichols 2012	Nichols RC Jr, Morris CG, Hoppe BS, Henderson RH, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Li Z, Williams CR, Costa JA, Mendenhall NP. Proton radiotherapy for prostate cancer is not associated with post-treatment testosterone suppression. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2012 Mar 1;82(3):1222-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.025. Epub 2011 May 11. PMID: 21570206.	O	No reporta desenlaces de interés
Ntentas 2022	Ntentas G, Dedeckova K, Andrlík M, Aznar MC, Shakir R, Ramroth J, Begum R, Kubeš J, Darby SC, Mikhaeel NG, Cutter DJ. Proton Therapy in Supradiaphragmatic Lymphoma: Predicting Treatment-Related Mortality to Help Optimize Patient Selection. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2022 Mar 15;112(4):913-925. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.10.151. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34762970; PMCID: PMC8865523.	O	No reporta desenlaces de interés
Ong 2018	Ong ALK, Ang KW, Master Z, Wong SMM, Tuan JKL. Intensity-modulated radiotherapy for whole pelvis irradiation in prostate cancer: A dosimetric and plan robustness study between photons and protons. <i>Tech Innov Patient Support Radiat On-col</i> . 2018 Apr 3;6:11-19. doi: 10.1016/j.tipsro.2018.02.001. PMID: 32095573; PMCID: PMC7033791.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Oonsiri 2022	Oonsiri S, Kitpanit S, Kannarunimit D, Chakkabatt C, Lertbutsayanukul C, Prayongrat A. Comparison of intensity modulated proton therapy beam configurations for treating thoracic esophageal cancer. <i>Phys Imaging Radiat Oncol.</i> 2022 Apr 28;22:51-56. doi: 10.1016/j.phro.2022.04.005. PMID: 35514527; PMCID: PMC9065423.	O	No reporta desenlaces de interés
Owosho 2016	Owosho AA, Yom SK, Han Z, Sine K, Lee NY, Huryn JM, Estilo CL. Comparison of mean radiation dose and dosimetric distribution to tooth-bearing regions of the mandible associated with proton beam radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck tumor. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.</i> 2016 Nov;122(5):566-571. doi: 10.1016/j.oooo.2016.07.003. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27765327; PMCID: PMC5279063.	O	No reporta desenlaces de interés
Pedersen 2020	Pedersen J, Flampouri S, Bryant C, Liang X, Mendenhall N, Li Z, Liu M, Muren LP. Cross-modality applicability of rectal normal tissue complication probability models from photon- to proton-based radiotherapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2020 Jan;142:253-260. doi: 10.1016/j.radonc.2019.09.017. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31630864.	O	No reporta desenlaces de interés
Pedersen 2020	Pedersen J, Liang X, Casares-Magaz O, Bryant C, Mendenhall N, Li Z, Muren LP. Multivariate normal tissue complication probability models for rectal and bladder morbidity in prostate cancer patients treated with proton therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2020 Dec;153:279-288. doi: 10.1016/j.radonc.2020.10.025. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33096166.	O	No reporta desenlaces de interés
Polf 2016	Polf JC, Chuong M, Zhang B, Mehta M. Anteriorly Oriented Beam Arrangements with Daily in Vivo Range Verification for Proton Therapy of Prostate Cancer: Rectal Toxicity Rates. <i>Int J Part Ther.</i> 2016 Mar;2(4):509-517. doi: 10.14338/IJPT-15-00015.1. Epub 2016 Mar 24. PMID: 31772963; PMCID: PMC6871638.	O	No reporta desenlaces de interés
Prasad 2018	Prasad RN, Freese C, Sudhoff M, Meier T, Lewis L, Mascia A, Wolf E, Kharofa J. Absolute volume of active bone marrow and total bone marrow spared in anal cancer patients using intensity modulated proton versus volumetric arc therapy. <i>Journal of Radiation Oncology.</i> 2018 Mar;7:69-75.	O	No reporta desenlaces de interés
Press 2023	Press RH, Hu L, Huang S, Hasan S, Choi JI, Simone CB 2nd, Chhabra AM, Gelblum DY, Kabarriti R, Bakst RL, Cracchiolo JR, McBride SM, Lee NY. Dosimetric Comparison of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) for a Novel Oral Tongue Avoidance Concept in Low-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. <i>Int J Part Ther.</i> 2023 Feb 16;9(4):253-260. doi: 10.14338/IJPT-22-00032. PMID: 37169010; PMCID: PMC10166015.	O	No reporta desenlaces de interés
Pryanichnikov 2018	Pryanichnikov AA, Sokunov VV, Shemyakov AE. Some results of the clinical use of the proton therapy complex "Prometheus". <i>Physics of Particles and Nuclei Letters.</i> 2018 Dec;15:981-5.	O	No reporta desenlaces de interés
Qiao 2019	Qiao Y, Jagt T, Hoogeman M, Lelieveldt BPF, Staring M. Evaluation of an Open Source Registration Package for Automatic Contour Propagation in Online Adaptive Intensity-Modulated Proton Therapy of Prostate Cancer. <i>Front Oncol.</i> 2019 Nov 27;9:1297. doi: 10.3389/fonc.2019.01297. PMID: 31828037; PMCID: PMC6890846.	O	No reporta desenlaces de interés
Raschke 2020	Raschke F, Seidlitz A, Wesemann T, Löck S, Jentsch C, Platzek I, Petr J, van den Hoff J, Kotzerke J, Beuthien-Baumann B, Baumann M, Linn J, Krause M, Troost EGC. Dose dependent cerebellar atrophy in glioma patients after radio(chemo)therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2020 Sep;150:262-267. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.044. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32739316.	O	No reporta desenlaces de interés
Raschke 2019	Raschke F, Wesemann T, Wahl H, Appold S, Krause M, Linn J, Troost EGC. Reduced diffusion in normal appearing white matter of glioma patients following radio(chemo)therapy. <i>Radiother Oncol.</i> 2019 Nov;140:110-115. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.022. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31265941.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Rechner 2017	Rechner LA, Maraldo MV, Vogelius IR, Zhu XR, Dabaja BS, Brodin NP, Petersen PM, Specht L, Aznar MC. Life years lost attributable to late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma: The impact of proton therapy and/or deep inspiration breath hold. <i>Radiother Oncol</i> . 2017 Oct;125(1):41-47. doi: 10.1016/j.radonc.2017.07.033. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28838605; PMCID: PMC5844950.	O	No reporta desenlaces de interés
Rengan 2018	Rengan R, Zeng J. Proton therapy in non-small cell lung cancer. <i>Translational Lung Cancer Research</i> . 2018 Apr;7(2):103.	O	No reporta desenlaces de interés
Rief 2015	Rief H, Chaudhri N, Tonndorf-Martini E, Bruckner T, Rieken S, Bostel T, Förster R, Schlamp I, Debus J, Sterzing F. Intensity-modulated radiotherapy versus proton radiotherapy versus carbon ion radiotherapy for spinal bone metastases: a treatment planning study. <i>J Appl Clin Med Phys</i> . 2015 Nov 8;16(6):186-194. doi: 10.1120/jacmp.v16i6.5618. PMID: 26699573; PMCID: PMC5690994.	O	No reporta desenlaces de interés
Routman 2019	Routman DM, Garant A, Lester SC, Day CN, Harmsen WS, Sanheuzza CT, Yoon HH, Neben-Wittich MA, Martenson JA, Haddock MG, Hallemeier CL, Merrell KW. A Comparison of Grade 4 Lymphopenia With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Esophageal Cancer. <i>Adv Radiat Oncol</i> . 2019 Jan 17;4(1):63-69. doi: 10.1016/j.adro.2018.09.004. PMID: 30706012; PMCID: PMC6349594.	O	No reporta desenlaces de interés
Sachsman 2015	Sachsman S, Hoppe BS, Mendenhall NP, Holtzman A, Li Z, Slayton W, Joyce M, Sandler E, Flampouri S. Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2015 Jul;56(7):2019-24. doi: 10.3109/10428194.2014.975802. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25315071.	O	No reporta desenlaces de interés
Sato 2020	Sato D, Motegi A, Kadota T, Kojima T, Bando H, Shinmura K, Hori K, Yoda Y, Oono Y, Zenda S, Ikematsu H, Akimoto T, Yano T. Therapeutic results of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for cT1 esophageal cancer and salvage endoscopic therapy for local recurrence. <i>Esophagus</i> . 2020 Jul;17(3):305-311. doi: 10.1007/s10388-020-00715-y. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31965362.	O	No reporta desenlaces de interés
Seco 2012	Seco J, Panahandeh HR, Westover K, Adams J, Willers H. Treatment of non-small cell lung cancer patients with proton beam-based stereotactic body radiotherapy: dosimetric comparison with photon plans highlights importance of range uncertainty. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2012 May 1;83(1):354-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.062. Epub 2011 Oct 8. PMID: 21985941.	O	No reporta desenlaces de interés
Seibel 2014	Seibel I, Cordini D, Hager A, Riechardt AI, Klein JP, Heufelder J, Moser L, Joussen AM. Long-term results after proton beam therapy for retinal papillary capillary hemangioma. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2014 Aug;158(2):381-6. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.003. Epub 2014 May 17. PMID: 24844975.	O	No reporta desenlaces de interés
Settatree 2021	Settatree S, Dunlop A, Mohajer J, Brand D, Mooney L, Ross G, Gulliford S, Harris E, Kirby A. What Can Proton Beam Therapy Achieve for Patients with Pectus Excavatum Requiring Left Breast, Axilla and Internal Mammary Nodal Radiotherapy? <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> . 2021 Dec;33(12):e570-e577. doi: 10.1016/j.clon.2021.06.011. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34226114.	O	No reporta desenlaces de interés
Slater 2014	Slater JM, Bush DA, Grove R, Slater JD. The prognostic value of percentage of positive biopsy cores, percentage of cancer volume, and maximum involvement of biopsy cores in prostate cancer patients receiving proton and photon beam therapy. <i>Technol Cancer Res Treat</i> . 2014 Jun;13(3):227-31. doi: 10.7785/tortexpress.2013.600271. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24066950.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Smith 2021	Smith GL, Fu S, Ning MS, Nguyen DK, Busse PM, Foote RL, Garden AS, Gunn GB, Fuller CD, Morrison WH, Chronowski GM, Shah SJ, Mayo LL, Phan J, Reddy JP, Snider JW 3rd, Patel SH, Katz SR, Lin A, Mohammed N, Dagan R, Lee NY, Rosenthal DI, Frank SJ. Work Outcomes after Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for Oropharyngeal Cancer. <i>Int J Part Ther.</i> 2021 Jun 25;8(1):319-327. doi: 10.14338/IJPT-20-00067.1. PMID: 34285958; PMCID: PMC8270077.	O	No reporta desenlaces de interés
Speleers 2019	Speleers BA, Belosi FM, De Gersem WR, Deseyne PR, Paelinck LM, Bolsi A, Lomax AJ, Boute BG, Van Greveling AE, Monten CM, Van de Velde JJ, Vercauteren TH, Veldeman L, Weber DC, De Neve WC. Comparison of supine or prone crawl photon or proton breast and regional lymph node radiation therapy including the internal mammary chain. <i>Sci Rep.</i> 2019 Mar 18;9(1):4755. doi: 10.1038/s41598-019-41283-1. PMID: 30894606; PMCID: PMC6427000.	O	No reporta desenlaces de interés
Stick 2021	Stick LB, Jensen MF, Bentzen SM, Kamby C, Lundgaard AY, Maraldo MV, Offersen BV, Yu J, Vogelius IR. Radiation-Induced Toxicity Risks in Photon Versus Proton Therapy for Synchronous Bilateral Breast Cancer. <i>Int J Part Ther.</i> 2021 Nov 11;8(4):1-13. doi: 10.14338/IJPT-21-00023.1. PMID: 35530186; PMCID: PMC9009461.	O	No reporta desenlaces de interés
Stokkevåg 2015	Stokkevåg CH, Engeseth GM, Hysing LB, Ytre-Hauge KS, Ekanger C, Muren LP. Risk of radiation-induced secondary rectal and bladder cancer following radiotherapy of prostate cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2015;54(9):1317-25. doi: 10.3109/0284186X.2015.1061691. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26230629.	O	No reporta desenlaces de interés
Stutzer 2017	Stützer K, Lin A, Kirk M, Lin L. Superiority in Robustness of Multifield Optimization Over Single-Field Optimization for Pencil Beam Proton Therapy for Oropharynx Carcinoma: An Enhanced Robustness Analysis. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2017 Nov 1;99(3):738-749. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.017. Epub 2017 Jun 20. PMID: 29280468.	O	No reporta desenlaces de interés
Sugiyama 2019	Sugiyama S, Katsui K, Tominaga Y, Waki T, Katayama N, Matsuzaki H, Kariya S, Kuroda M, Nishizaki K, Kanazawa S. Dose distribution of intensity-modulated proton therapy with and without a multi-leaf collimator for the treatment of maxillary sinus cancer: a comparative effectiveness study. <i>Radiat Oncol.</i> 2019 Nov 21;14(1):209. doi: 10.1186/s13014-019-1405-y. PMID: 31752928; PMCID: PMC6873663.	O	No reporta desenlaces de interés
Sullivan 2023	Sullivan M, Jin H, Ahmad S. Comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal proton therapy and intensity-modulated proton therapy (IMPT) for the treatment of metastatic brain cancer. <i>Med Dosim.</i> 2023 Summer;48(2):73-76. doi: 10.1016/j.meddos.2023.01.001. Epub 2023 Jan 22. PMID: 36690513.	O	No reporta desenlaces de interés
Sumiya 2020	Sumiya T, Mizumoto M, Oshiro Y, Baba K, Murakami M, Shimizu S, Nakamura M, Hiroshima Y, Ishida T, Iizumi T, Saito T, Numajiri H, Nakai K, Okumura T, Sakurai H. Transitions of Liver and Biliary Enzymes during Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma. <i>Cancers (Basel).</i> 2020 Jul 8;12(7):1840. doi: 10.3390/cancers12071840. PMID: 32650519; PMCID: PMC7408831.	O	No reporta desenlaces de interés
Takahashi 2019	Takahashi H, Mori K, Sekino Y, Okumura T, Hiyama T, Fukuda K, Hasegawa N, Sakai M, Kikuchi S, Takei Y, Iizumi T, Sakurai H, Minami M. Angiographic Findings in Patients with Hepatocellular Carcinoma Previously Treated Using Proton Beam Therapy. <i>J Oncol.</i> 2019 Jul 4;2019:3580379. doi: 10.1155/2019/3580379. PMID: 31354819; PMCID: PMC6637669.	O	No reporta desenlaces de interés
Takamatsu 2016	Takamatsu S, Yamamoto K, Maeda Y, Kawamura M, Shibata S, Sato Y, Terashima K, Shimizu Y, Tameshige Y, Sasaki M, Asahi S, Kondou T, Kobayashi S, Matsui O, Gabata T. Evaluation of Focal Liver Reaction after Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Examined Using Gd-EOB-DTPA Enhanced Hepatic Magnetic Resonance Imaging. <i>PLoS One.</i> 2016 Dec 1;11(12):e0167155. doi: 10.1371/journal.pone.0167155. PMID: 27907063; PMCID: PMC5132228.	O	No reporta desenlaces de interés

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Thaker 2016	Thaker NG, Ali TN, Porter ME, Feeley TW, Kaplan RS, Frank SJ. Communicating Value in Health Care Using Radar Charts: A Case Study of Prostate Cancer. <i>J Oncol Pract.</i> 2016 Sep;12(9):813-20. doi: 10.1200/JOP.2016.011320. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27577622; PMCID: PMC5508207.	O	No reporta desenlaces de interés
Thomas 2020	Thomas M, Defraene G, Levis M, Sterpin E, Lambrecht M, Ricardi U, Haustermans K. A study to investigate the influence o cardiac motion on the robustness of pencil beam scanning proton plans in oesophageal cancer. <i>Phys Imaging Radiat Oncol.</i> 2020 Oct 13;16:50-53. doi: 10.1016/j.phro.2020.09.003. PMID: 33458343; PMCID: PMC7807867.	O	No reporta desenlaces de interés
Vischioni 2023	Vischioni B, Ingargiola R, Bonora M, Ronchi S, Camarda AM, Russo S, Rossi E, Magro G, Mirandola A, Orlandi E. Particle Reirradiation of Malignant Epithelial and Neuroectodermal Sinonasal Tumors: A Case Series from CNAO. <i>J Clin Med.</i> 2023 Mar 31;12(7):2624. doi: 10.3390/jcm12072624. PMID: 37048714; PMCID: PMC10095070.	O	No reporta desenlaces de interés
Vogel 2017	Vogel J, Lin L, Simone CB 2nd, Berman AT. Risk of major cardiac events following adjuvant proton versus photon radiation therapy for patients with thymic malignancies. <i>Acta Oncol.</i> 2017 Aug;56(8):1060-1064. doi: 10.1080/0284186X.2017.1302097. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28338373.	O	No reporta desenlaces de interés
Waddle 2017	Waddle MR, Sio TT, Van Houten HK, Foote RL, Keole SR, Schild SE, Laack N, Daniels TB, Crown W, Shah ND, Miller RC. Photon and Proton Radiation Therapy Utilization in a Population of More Than 100 Million Commercially Insured Patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2017 Dec 1;99(5):1078-1082. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.042. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28939229.	O	No reporta desenlaces de interés
Wang 2024	Wang X, van Rossum PSN, Chu Y, Hobbs BP, Grassberger C, Hong TS, et al. Severe Lymphopenia During Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer: Comprehensive Analysis of Randomized Phase 2B Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy. <i>International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics.</i> 2024;118(2):368-77.	O	No reporta desenlaces de interés
Warren 2017	Warren S, Hurt CN, Crosby T, Partridge M, Hawkins MA. Potential of Proton Therapy to Reduce Acute Hematologic Toxicity in Concurrent Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2017 Nov 1;99(3):729-737. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.025. Epub 2017 Jul 29. PMID: 29280467; PMCID: PMC5612280.	O	No reporta desenlaces de interés
Wong 2021	Wong RX, Faught J, Gargone M, Myers W, Krasin M, Faught A, Acharya S. Cardiac-Sparing and Breast-Sparing Whole Lung Irradiation Using Intensity-Modulated Proton Therapy. <i>Int J Part Ther.</i> 2021 Mar 9;7(4):65-73. doi: 10.14338/IJPT-20-00079.1. PMID: 33829074; PMCID: PMC8019572.	O	No reporta desenlaces de interés
Wu 2016	Wu CT, Motegi A, Motegi K, Hotta K, Kohno R, Tachibana H, et al. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2016;46(11).	O	No reporta desenlaces de interés
Excluidos por diseño o tipo de publicación (D)			
Al Feghali 2021	Al Feghali KA, Randall JW, Liu DD, Wefel JS, Brown PD, Grosshans DR, et al. Phase II trial of proton therapy versus photon IMRT for GBM: secondary analysis comparison of progression-free survival between RANO versus clinical assessment. <i>Neuroon-col Adv.</i> 2021;3(1).	D	Otro objetivo
Chen 2019	Chen D, Menon H, Verma V, Seyedin SN, Ajani JA, Hofstetter WL, et al. Results of a Phase 1/2 Trial of Chemoradiotherapy With Simultaneous Integrated Boost of Radiotherapy Dose in Unresectable Locally Advanced Esophageal Cancer. <i>JAMA Oncol.</i> 2019;5(11):1597-604.	D	Otro objetivo

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Chen 2019	Chen J, Lu JJ, Ma N, Zhao J, Chen C, Fan M, et al. Early stage non-small cell lung cancer treated with pencil beam scanning particle therapy: retrospective analysis of early results on safety and efficacy. <i>Radiat Oncol.</i> 2019;14(1):16.	D	Otro objetivo
Colaco 2013	Colaco RJ, Huh S, Nichols RC, Morris CG, D'Agostino H, Flampouri S, et al. Dosimetric rationale and early experience at UFPTI of thoracic proton therapy and chemotherapy in limited-stage small cell lung cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2013;52(3).	D	Otro objetivo
Gomez 2012	Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Lopez Guerra JL, et al. Predictors of high-grade esophagitis after definitive three-dimensional conformal therapy, intensity-modulated radiation therapy, or proton beam therapy for non-small cell lung cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2012;84(4):1010-6.	D	Otro objetivo
Jensen 2017	Jensen GL, Blanchard P, Gunn GB, Garden AS, David Fuller C, Sturgis EM, et al. Prognostic impact of leukocyte counts before and during radiotherapy for oropharyngeal cancer. <i>Clin Transl Radiat Oncol.</i> 2017;7:28-35.	D	Otro objetivo
Jeter 2018	Jeter MD, Gomez D, Nguyen QN, Komaki R, Zhang X, Zhu X, et al. Simultaneous Integrated Boost for Radiation Dose Escalation to the Gross Tumor Volume With Intensity Modulated (Photon) Radiation Therapy or Intensity Modulated Proton Therapy and Concurrent Chemotherapy for Stage II to III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Study. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018;100(3):730-7.	D	Otro objetivo
Kubeš 2023	Kubeš J, Sláviková S, Vitek P, Haas A, Ondrová B, Dedečková K, et al. 5-Years Analysis of Effectivity and Toxicity of Ultra-Hypofractionated Proton Radiotherapy in the Treatment of Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer-A Retrospective Analysis. <i>Cancers (Basel).</i> 2023;15(18):4571.	D	Otro objetivo
Lockney 2019	Lockney NA, Zhang M, Morris CG, Nichols RC, Okunieff P, Swarts S, et al. Radiation-induced tumor immunity in patients with non-small cell lung cancer. <i>Thorac Cancer.</i> 2019;10(7):1605-11.	D	Otro objetivo
McMillan 2023	McMillan MT, Shepherd AF, Kang M, Lin L, Shaverdian N, Wu AJ, et al. Safety and efficacy of stereotactic body proton therapy for high-risk lung tumors. <i>J Radiosurg SBRT.</i> 2023;9(1):63-74.	D	Otro objetivo
Mimica 2019	Mimica X, Yu Y, McGill M, Barker CA, McBride S, Ganly I, et al. Organ preservation for patients with anterior mucosal squamous cell carcinoma of the nasal cavity: Rhinectomy-free survival in those refusing surgery. <i>Head Neck.</i> 2019;41(8):2741-7.	D	Otro objetivo
Nakamura 2020	Nakamura M, Ohnishi K, Ishikawa H, Nakazawa K, Shiozawa T, Okumura T, et al. Salvage Photon or Proton Radiotherapy for Oligo-recurrence in Regional Lymph Nodes After Surgery for Non-small Cell Lung Cancer. <i>In Vivo.</i> 2020;34(4):1883-92.	D	Otro objetivo
Natarajan 2023	Natarajan J, Yegya-Raman N, Kegelman TP, Kallan MJ, Roshkovan L, Katz S, et al. Cardiovascular Substructure Dose and Cardiac Events following Proton- and Photon-Based Chemoradiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Adv Radiat Oncol.</i> 2023;8(5):101235.	D	Otro objetivo
Ning 2017	Ning MS, Tang L, Gomez DR, Xu T, Luo Y, Huo J, et al. Incidence and Predictors of Pericardial Effusion After Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2017;99(1):70-9.	D	Otro objetivo
Palma 2019	Palma G, Monti S, Xu T, Scifoni E, Yang P, Hahn SM, et al. Spatial Dose Patterns Associated With Radiation Pneumonitis in a Randomized Trial Comparing Intensity-Modulated Photon Therapy With Passive Scattering Proton Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2019;104(5):1124-32.	D	Otro objetivo

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Rwigema 2017	Rwigema JM, Verma V, Lin L, Berman AT, Levin WP, Evans TL, et al. Prospective study of proton-beam radiation therapy for limited-stage small cell lung cancer. <i>Cancer</i> . 2017;123(21):4244-51.	D	Otro objetivo
Sakane 2023	Sakane T, Nakajima K, Iwata H, Nakano T, Hagui E, Oguri M, et al. Lobectomy versus proton therapy for stage I non-small cell lung cancer. <i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> . 2023;166(6):1490-501.e2.	D	Otro objetivo
Thaker 2021	Thaker NG, Boyce-Fappiano D, Ning MS, Pasalic D, Guzman A, Smith G, et al. Activity-Based Costing of Intensity-Modulated Proton versus Photon Therapy for Oropharyngeal Cancer. <i>Int J Part Ther</i> . 2021;8(1):374-82.	D	Otro objetivo
Wang 2013	Wang J, Wei C, Tucker SL, Myles B, Palmer M, Hofstetter WL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2013;86(5):885-91.	D	Otro objetivo
Wang 2020	Wang X, Palaskas NL, Yusuf SW, Abe JI, Lopez-Mattei J, Banchs J, et al. Incidence and Onset of Severe Cardiac Events After Radiotherapy for Esophageal Cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2020;15(10):1682-90.	D	Otro objetivo
Woodhouse 2017	Woodhouse KD, Hwang WT, Vapiwala N, Jain A, Wang X, Both S, et al. Sociodemographic disparities in the utilization of proton therapy for prostate cancer at an urban academic center. <i>Adv Radiat Oncol</i> . 2017;2(2):132-9.	D	Otro objetivo
Yang 2021	Yang TJ, Wijetunga NA, Yamada J, Wolden S, Mehallow M, Goldman DA, et al. Clinical trial of proton craniospinal irradiation for leptomeningeal metastases. <i>Neuro Oncol</i> . 2021;23(1):134-43.	D	Otro objetivo
Frank 2016	Frank SJ. Intensity Modulated Proton Therapy for Head and Neck Tumors: Gilding the Lily or Holy Grail? <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2016 May 1;95(1):37-39. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.377. PMID: 27084621.	D	Comentario
Bronk 2021	Bronk JK, Guha-Thakurta N, Allen PK, Mahajan A, Grosshans DR, McGovern SL. Analysis of pseudoprogression after proton or photon therapy of 99 patients with low grade and anaplastic glioma. <i>Clin Transl Radiat Oncol</i> . 2018 Jan 12;9:30-34. doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.002. Erratum in: <i>Clin Transl Radiat Oncol</i> . 2021 Jan 29;27:96-97. PMID: 29594248; PMCID: PMC5862685.	D	Corrección
Deshpande 2020	Deshpande TS, Gunn GB, Fuller CD, Ye R, Rosenthal DI, Garden AS, Morrison WH, Phan J, Reddy JP, Sturgis EM, Lu C. Xerostomia Impacts Dysgeusia in Oropharyngeal Cancer Patients Treated with Proton Therapy. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2019 Sep 1;105(1):E414-5.	D	Corrección
Dutz 2020	Dutz A, Agolli L, Baumann M, Troost EGC, Krause M, Hölscher T, Löck S. Early and late side effects, dosimetric parameters and quality of life after proton beam therapy and IMRT for prostate cancer: a matched-pair analysis. <i>Acta Oncol</i> . 2019 Jun;58(6):916-925. doi: 10.1080/0284186X.2019.1581373. Epub 2019 Mar 18. Erratum in: <i>Acta Oncol</i> . 2020 May;59(5):608-609. PMID: 30882264.	D	Corrección
Steller 2021	Steller D, Simon R, Von Bialy R, Pries R, Hakim SG. Proton beam therapy for local recurrence of rectal cancer (vol 41, pg 3591, 2021). <i>Anticancer Res</i> . 2021 Sep;41(9):4659-4660.	D	Corrección
Shibata 2018	Shibata S, Takamatsu S, Yamamoto K, Mizuhata M, Bou S, Sato Y, Kawamura M, Asahi S, Tameshige Y, Maeda Y, Sasaki M, Kumano T, Kobayashi S, Tamamura H, Gabata T. Proton Beam Therapy without Fiducial Markers Using Four-Dimensional CT Planning for Large Hepatocellular Carcinomas. <i>Cancers (Basel)</i> . 2018 Mar 14;10(3):71. doi: 10.3390/cancers10030071. Erratum in: <i>Cancers (Basel)</i> . 2018 Dec 11;10(12): PMID: 29538310; PMCID: PMC5876646.	D	Corrección

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Youssef 2022 B	Youssef I, Yoon J, Mohamed N, Zakeri K, Press RH, Chen L, Gelblum DY, McBride SM, Tsai CJ, Riaz N, Yu Y, Cohen MA, Dunn LA, Ho AL, Wong RJ, Michel LS, Boyle JO, Singh B, Kriplani A, Ganly I, Sherman EJ, Pfister DG, Fettes J, Lee N . Toxicity Profiles and Survival Outcomes Among Patients With Nonmetastatic Oropharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Proton Therapy vs. Intensity-Modulated Radiation Therapy. JAMA Netw Open. 2022 Nov 1;5(11):e2241538. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.41538. Erratum in: JAMA Netw Open. 2022 Dec 1;5(12):e2250485. PMID: 36367724; PMCID: PMC9652753.	D	Corrección
An 2017	An Y, Liang J, Schild SE, Bues M, Liu W. Robust treatment planning with conditional value at risk chance constraints in intensity-modulated proton therapy. Med Phys. 2017 Jan;44(1):28-36. doi: 10.1002/mp.12001. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28044325; PMCID: PMC5388360.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Barsky 2020	Barsky AR, Kim MM, Williams GR, Lally BE, Ingram WS, Cengel KA, Feigenberg SJ. Proton-Beam Therapy: At the Heart of Cardiac Dose-Sparing in Mediastinal Radiotherapy for Thymic Carcinoma. J Thorac Oncol. 2020 Jul;15(7):1240-1242. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.034. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353600.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Bossi 2023	Bossi P, Orlandi E, Resteghini C, Vischioni B, Nicolai P, Castelnovo P, Gambazza S, Locati LD, Turri-Zanoni M, Ferrari M, Facchinetti N, Iacovelli NA, Calareso G, Quattrone P, Cavallo A, Tuzi A, Licita L. The SINTART 2 Study. A phase II non-randomised controlled trial of induction chemotherapy, photon-, proton- and carbon-ion-based radiotherapy integration in patients with locally advanced unresectable sinonasal tumours. Eur J Cancer. 2023 Jul;187:134-143. doi: 10.1016/j.ejca.2023.03.034. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37163806.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Brour 2012	Brour J, Desjardins L, Lehoang P, Bodaghi B, Lumbroso-Lerouic L, Dendale R, Cassoux N. Sympathetic ophthalmia after proton beam irradiation for choroidal melanoma. Ocul Immunol Inflamm. 2012 Aug;20(4):273-6. doi: 10.3109/09273948.2012.689072 Epub 2012 May 30. PMID: 22646709.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Cheng 2020	Cheng TW, Yu NY, Seetharam M, Patel SH. Radiotherapy for malignant melanoma of the lacrimal sac. Rare Tumors. 2020 Nov 11;12:2036361320971943. doi: 10.1177/2036361320971943. PMID: 33240474; PMCID: PMC7675887.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Colbert 2017	Colbert LE, Cloyd JM, Koay EJ, Crane CH, Vauthey JN. Proton beam radiation as salvage therapy for bilateral colorectal liver metastases not amenable to second-stage hepatectomy. Surgery. 2017 Jun;161(6):1543-1548. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.034. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28081954.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Evans 2023	Evans DG, Halliday D, Obholzer R, Afridi S, Forde C, Rutherford SA, Hammerbeck-Ward C, Lloyd SK, Freeman SM, Pathmanaban ON, Thomas OM, Laitt RD, Stivaros S, Kilday JP, Vassallo G, McBain C, Lavin T, Paterson C, Whitfield G, McCabe MG, Axon PR, Halliday J, Mackeith S, Parry A; English Specialist NF2 Research Group; Harkness EF, Buttimore J, King AT. Radiation treatment of benign tumors in NF2-related-schwannomatosis: A national study of 266 irradiated patients showing a significant increase in malignancy/malignant progression. Neurooncol Adv. 2023 Mar 11;5(1):vdad025. doi: 10.1093/oaajnl/vdad025. PMID: 37051330; PMCID: PMC10084499.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Farr 2014	Farr JB, Thornton AF, O’Ryan-Blair A, Allgower CE, Schroeter AL, Schreuder AN. Granulomatous slack skin disease: a new combined proton and photon therapy approach with a reported case response. Journal of Radiotherapy in Practice. 2015 Mar;14(1):4-9.	D	Estudio con menos de 5 pacientes

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Figura 2013	Figura N, Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Osian O, Monroe A, Nichols RC. Postoperative proton therapy in the management of stage III thymoma. <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 May;8(5):e38-40. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827a8911. PMID: 23584300.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Hall 2022	Hall MD, Mittauer KE, Herrera R, Von Werne K, Kotecha R, Kalman NS, McCulloch J, Alvarez D, McAllister NC, Doty DG, Rzepczynski AE, Deere W, Gutierrez AN, Chuong MD. Initial clinical experience with magnetic resonance-guided radio-therapy in pediatric patients: Lessons learned from a single institution with proton therapy. <i>Front Oncol.</i> 2023 Jan 11;12:1037674. doi: 10.3389/fonc.2022.1037674. PMID: 36713501; PMCID: PMC9875284.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Holliday 2018	Holliday EB, Lester SC, Harmsen WS, Eng C, Haddock MG, Krishnan S, Das P, Hallemeier CL. Extended-Field Chemoradiotherapy for Definitive treatment of Anal Canal Squamous Cell Carcinoma Involving the Para-Aortic Lymph Nodes. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018 Sep 1;102(1):102-108. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.076. Epub 2018 May 5. PMID: 29907489.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Huang 2023	Huang V, Rejimon A, Reddy K, Trivedi AG, Ramesh KK, Giuffrida AS, Muiruri R, Shim H, Eaton BR. Spectroscopic MRI-Guided Proton Therapy in Non-Enhancing Pediatric High-Grade Glioma. <i>Tomography.</i> 2023 Mar 9;9(2):633-646. doi: 10.3390/tomography9020051. PMID: 36961010; PMCID: PMC10037577.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Janopaul-Naylor 2021	Janopaul-Naylor J, Kanter KR, Flampouri S, Nguyen V, Olson TA, Eaton BR. Adjuvant chemoradiation for high-grade cardiac leiomyosarcoma in a child: Case report and review of literature. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2021 Oct;68(10):e29241. doi: 10.1002/pbc.29241. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34260156.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Kalbasi 2018	Kalbasi A, Kirk M, Teo BK, Diffenderfer E, Ding X, McDonough J, Murphy E, Hill-Kayser C. Proton craniospinal irradiation during the third trimester of pregnancy. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2018 May-Jun;8(3):213-216. doi: 10.1016/j.prro.2017.09.005. Epub 2017 Sep 18. PMID: 29066161.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Lin 2016	Lin J, Lin MH, Hall A, Zhang B, Singh D, Regine WF. Comparison of bolus electron conformal therapy plans to traditional electron and proton therapy to treat melanoma in the medial canthus. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2016 Mar-Apr;6(2):105-9. doi: 10.1016/j.prro.2015.09.011. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26577004.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Loap 2021	Loap P, Goudjil F, Dendale R, Kirova Y. Clinical and technical considerations for mediastinal Hodgkin lymphoma proton-therapy based on a single-center early experience. <i>Cancer Radiother.</i> 2021 Dec;25(8):779-785. doi: 10.1016/j.canrad.2021.06.016. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34275748.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
MacDonald 2013	MacDonald SM, Jimenez R, Paetzold P, Adams J, Beatty J, DeLaney TF, Kooy H, Taghian AG, Lu HM. Proton radiotherapy for chest wall and regional lymphatic radiation; dose comparisons and treatment delivery. <i>Radiat Oncol.</i> 2013 Mar 24;8:71. doi: 10.1186/1748-717X-8-71. PMID: 23521809; PMCID: PMC3627609.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Parikh 2016	Parikh RR, Rhome R, Hug E, Tsai H, Cahlon O, Chon B, Goenka A. Adjuvant Proton Beam Therapy in the Management of Thymoma: A Dosimetric Comparison and Acute Toxicities. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2016 Sep;17(5):362-366. doi: 10.1016/j.clcc.2016.05.019. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27372386.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Tom 2020	Tom A, Bell D, Ford JR, Debnam JM, Guo Y, Frank SJ, Esmaeli B. Malignant mixed tumor (carcinoma ex pleomorphic adenoma) of the lacrimal gland. <i>Ophthalmic Plast Reconstr Surg.</i> 2020;36(5):497-502.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Tung 2021	Tung HJ, Wang CC, Liu FY, Lai CH. Complete remission of advanced and recurrent cervical cancer with pembrolizumab treatment- 3 case reports. <i>Taiwan J Obstet Gynecol.</i> 2021 Sep;60(5):938-941. doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.030. PMID: 34507680.	D	Estudio con menos de 5 pacientes

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Yang 2019 A	Yang CC, Lin SY, Tseng CK. Maintenance of multidomain neurocognitive functions in pediatric patients after proton beam therapy: A prospective case-series study. <i>Appl Neuropsychol Child</i> . 2019 Oct-Dec;8(4):389-395. doi: 10.1080/21622965.2018.1471996. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29958017.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Zenke 2016	Zenke Y, Umemura S, Motegi A, Furukawa K, Kirita K, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Tsuboi M, Akimoto T, Goto K. Acute and Progressive Tracheal Stenosis after Proton Beam Therapy with Concurrent Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2016 Jul;11(7):1181-3. doi: 10.1016/j.jtho.2016.04.011. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27108695.	D	Estudio con menos de 5 pacientes
Baumann 2021	Baumann BC, Zaghloul MS, Sargos P, Murthy V. Adjuvant and Neoadjuvant Radiation Therapy for Locally Advanced Bladder Cancer. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> . 2021 Jun;33(6):391-399. doi: 10.1016/j.clon.2021.03.020. PMID: 33972025.	D	No es estudio primario
Bryant 2021	Bryant CM, Hoppe BS. Promising long-term results with proton therapy for localized prostate cancer. <i>Nat Rev Urol</i> . 2021 Mar;18(3):137-138. doi: 10.1038/s41585-021-00429-5. PMID: 33505007.	D	No es estudio primario
Carrier 2019	Carrier F, Liao Y, Mendenhall N, Guerrieri P, Todor D, Ahmad A, Dominello M, Joiner MC, Burmeister J. Three Discipline Collaborative Radiation Therapy (3DCRT) Special Debate: I would treat prostate cancer with proton therapy. <i>J Appl Clin Med Phys</i> . 2019 Jul;20(7):7-14. doi: 10.1002/acm2.12621. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31166085; PMCID: PMC6612688.	D	No es estudio primario
Chiaramonte 2018	Chiaramonte D, Kaiser A, McMath G, Simone CB 2nd, Regine WF, Berman B. Integrative Wellness for Patients Receiving Proton Therapy: A Patient-Centered Collaboration. <i>J Altern Complement Med</i> . 2018 Sep/Oct;24(9-10):1012-1013. doi: 10.1089/acm.2018.0172. PMID: 30247956.	D	No es estudio primario
Chuong 2020	Chuong M, Kaiser A, Molitoris J, Mendez Romero A, Apisarnthanarax S. Proton beam therapy for liver cancers. <i>J Gastroin-test Oncol</i> . 2020 Feb;11(1):157-165. doi: 10.21037/jgo.2019.04.02. PMID: 32175119; PMCID: PMC7052772.	D	No es estudio primario
Chuong 2021	Chuong MD, Hallemeier CL, Li H, Zhu XR, Zhang X, Tryggstad EJ, Yu J, Yang M, Choi JI, Kang M, Liu W, Knopf A, Meijers A, Molitoris JK, Apisarnthanarax S, Giap H, Hoppe BS, Lee P, Chang JY, Simone CB 2nd, Lin SH. Executive Summary of Clinical and Technical Guidelines for Esophageal Cancer Proton Beam Therapy From the Particle Therapy Co-Operative Group Thoracic and Gastrointestinal Subcommittees. <i>Front Oncol</i> . 2021 Oct 19;11:748331. doi: 10.3389/fonc.2021.748331. PMID: 34737959; PMCID: PMC8560961.	D	No es estudio primario
Cox 2016	Cox JD. Impediments to Comparative Clinical Trials With Proton Therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2016 May 1;95(1):4-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.036. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26684408.	D	No es estudio primario
Dale 2018	Dale E, Waldebrand E. Proton therapy - a reality in Norway from 2023. <i>Tidsskr Nor Laegeforen</i> . 2018 Sep 3;138(13). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.18.0250. PMID: 30180494.	D	No es estudio primario
Davies 2021	Davies LSC, McHugh L, Aznar M, Lindsay J, Eccles C. Streamlining the image-guided radiotherapy process for proton beam therapy. <i>Br J Radiol</i> . 2021 Dec;94(1128):20210764. doi: 10.1259/bjr.20210764. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34520675; PMCID: PMC8631028.	D	No es estudio primario
DeLaney 2016	DeLaney TF, Haas RL. Innovative radiotherapy of sarcoma: Proton beam radiation. <i>Eur J Cancer</i> . 2016 Jul;62:112-23. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.015. Epub 2016 May 31. PMID: 27258968.	D	No es estudio primario

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Diwanji 2020	Diwanji T, Sawant A, Sio TT, Patel NV, Mohindra P. Proton stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. <i>Ann Transl Med.</i> 2020 Sep;8(18):1198. doi: 10.21037/atm-20-2975. PMID: 33241047; PMCID: PMC7576051.	D	No es estudio primario
Epstein 2012	Epstein K. Records study finds no clear clinical benefit from proton therapy for prostate cancer. <i>BMJ.</i> 2012 Apr 17;344:e2767. doi: 10.1136/bmj.e2767. PMID: 22511305.	D	No es estudio primario
Ge 2020	Ge X, Liao Z, Yuan J, Mao D, Li Y, Yu E, Wang X, Ding Z. Radiotherapy-related quality of life in patients with head and neck cancers: a meta-analysis. <i>Support Care Cancer.</i> 2020 Jun;28(6):2701-2712. doi: 10.1007/s00520-019-05077-5. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673782.	D	No es estudio primario
Granovetter 2016	Granovetter M. Proton radiotherapy for primary liver cancers. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Feb;17(2):e49. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00616-6. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26723084.	D	No es estudio primario
Herault 2022	Hérault J, Gérard A, Carnicer A, Aloï D, Peyrichon ML, Barnel C, Vidal M, Angellier G, Fayaud D, Grini JC, Giusto A, Armando C, Donadey G, Cabannes M, Dumas S, Payan Y, Di Carlo JF, Salicis C, Bergerot JM, Rolion M, Trimaud R, Hofverberg P, Mandrillon P, Sauerwein W, Thariat J. 30 years of ocular proton therapy, the Nice view. <i>Cancer Radiother.</i> 2022 Nov;26(8):1016-1026. doi: 10.1016/j.canrad.2022.03.004. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803860.	D	No es estudio primario
Hoppe 2015	Hoppe BS, Bryant C, Sandler HM. Radiation for prostate cancer: intensity modulated radiation therapy versus proton beam. <i>J Urol.</i> 2015 Apr;193(4):1089-91. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.069. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25598137.	D	No es estudio primario
Huang 2019	Huang Y, Dong Y, Zhao J, Zhang L, Kong L, Lu JJ. Comparison of the effects of photon, proton and carbon-ion radiation on the ecto-calreticulin exposure in various tumor cell lines. <i>Ann Transl Med.</i> 2019 Oct;7(20):542. doi: 10.21037/atm.2019.09.128. PMID: 31807524; PMCID: PMC6861809.	D	No es estudio primario
Hyer 2021	Hyer DE, Ding X, Rong Y. Proton therapy needs further technological development to fulfill the promise of becoming a superior treatment modality (compared to photon therapy). <i>J Appl Clin Med Phys.</i> 2021 Nov;22(11):4-11. doi: 10.1002/acm2.13450. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34730268; PMCID: PMC8598137.	D	No es estudio primario
Jasinska-Konior 2017	Jasińska-Konior K, Pochylczuk K, Czajka E, Michalik M, Romanowska-Dixon B, Swakoń J, Urbańska K, Elias M. Proton beam irradiation inhibits the migration of melanoma cells. <i>PLoS One.</i> 2017 Oct 10;12(10):e0186002. doi: 10.1371/journal.pone.0186002. PMID: 29016654; PMCID: PMC5634624.	D	No es estudio primario
Kang 2012	Kang J I Jr, Slater J D, Yang G Y. Proton therapy for esophageal cancer. <i>Thoracic Cancer.</i> 2012 3(1):91-93	D	No es estudio primario
Keole 2015	Keole SR. Proton therapy for esthesioneuroblastoma: Can we shed some light on a murky topic? <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2015 Sep;62(9):1514-5. doi: 10.1002/pbc.25578. Epub 2015 May 4. PMID: 25940447.	D	No es estudio primario
Keshazare 2014	Keshazare Sh, Masoudi SF, S Rasouli F. Effects of defining realistic compositions of the ocular melanoma on proton therapy. <i>J Biomed Phys Eng.</i> 2014 Dec 15;4(4):141-50. PMID: 25599060; PMCID: PMC4289521.	D	No es estudio primario
Khatib 2021	Khatib N, Ionescu I C, Briscoe D, Saeed P. Adenoid Cystic Carcinoma of the Lacrimal Gland. <i>Advances in Ophthalmology and Optometry.</i> 2021 6:147-158	D	No es estudio primario

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Lee 2014	Lee KS, Lee DH, Chun SY, Nam KS. Metastatic potential in MDA-MB-231 human breast cancer cells is inhibited by proton beam irradiation via the Akt/nuclear factor- κ B signaling pathway. <i>Mol Med Rep.</i> 2014 Aug;10(2):1007-12. doi: 10.3892/mmr.2014.2259. Epub 2014 May 21. PMID: 24859472.	D	No es estudio primario
Mayor 2016	Mayor S. Proton beam therapy is as effective as radiotherapy in childhood brain cancer but less toxic, study shows. <i>BMJ.</i> 2016 Jan 31;352:i608. doi: 10.1136/bmj.i608. PMID: 26831911.	D	No es estudio primario
McKeever 2016	McKeever MR, Sio TT, Gunn GB, Holliday EB, Blanchard P, Kies MS, Weber RS, Frank SJ. Reduced acute toxicity and improved efficacy from intensity-modulated proton therapy (IMPT) for the management of head and neck cancer. <i>Chin Clin Oncol.</i> 2016 Aug;5(4):54. doi: 10.21037/cco.2016.07.03. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27506808.	D	No es estudio primario
Nichols 2013	Nichols RC Jr, Hoppe BS. RE: Takatori K, Terashima K, Yoshida R, Horai A, Satake S, Ose T, Kitajima N, Kinoshita Y, Demizu Y, Fuwa N. Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. <i>J Gastroenterol.</i> 2013; (E-pub only). <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2013 Dec;4(4):E33-4. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.048. PMID: 24294518; PMCID: PMC3819775.	D	No es estudio primario
Nogueira 2022	Nogueira LM, Jemal A, Yabroff KR, Efsthathiou JA. Assessment of Proton Beam Therapy Use Among Patients With Newly Diagnosed Cancer in the US, 2004-2018. <i>JAMA Netw Open.</i> 2022 Apr 1;5(4):e229025. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9025. PMID: 35476066; PMCID: PMC9047654.	D	No es estudio primario
Nomiya 2013	Nomiya T, Tsuji H, Toyama S, Maruyama K, Nemoto K, Tsujii H, Kamada T. Management of high-risk prostate cancer: radiation therapy and hormonal therapy. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2013 Dec;39(8):872-8. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.04.003. Epub 2013 May 3. PMID: 23648323.	D	No es estudio primario
Parikh-Patel 2020	Parikh-Patel A, Morris CR, Maguire FB, Daly ME, Kizer KW. A population-based assessment of proton beam therapy utilization in California. <i>Am J Manag Care.</i> 2020 Feb 1;26(2):e28-e35. doi: 10.37765/ajmc.2020.42398. PMID: 32059097.	D	No es estudio primario
Rich 2020	Rich BJ, Asher D, Giap B, Giap H. The role of proton beam therapy in the management of elderly breast cancer patients. <i>Transl Cancer Res.</i> 2020 Jan;9(Suppl 1):S161-S172. doi: 10.21037/tcr.2019.07.40. PMID: 35117960; PMCID: PMC8798667.	D	No es estudio primario
Scartoni 2020	Scartoni D, Amelio D, Palumbo P, Giacomelli I, Amichetti M. Proton therapy re-irradiation preserves health-related quality of life in large recurrent glioblastoma. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2020 Jun;146(6):1615-1622. doi: 10.1007/s00432-020-03187-w. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200460.	D	No es estudio primario
Sher 2016	Sher DJ, Ringash J. Quality of Life and Value Considerations in Head and Neck Proton Beam Therapy: The Holy Grail at Last, or the Quest Continues? <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2016 May 1;95(1):40-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.378. PMID: 27084622.	D	No es estudio primario
Siddiqui 2020	Siddiqui O, Pollock A, Samanta S, Kaiser A, Molitoris JK. Proton Beam Therapy in Liver Malignancies. <i>Curr Oncol Rep.</i> 2020 Feb 27;22(3):30. doi: 10.1007/s11912-020-0889-9. PMID: 32108284.	D	No es estudio primario
Simone 2020	Simone CB 2nd. First Randomized Trial Supporting the Use of Proton Over Photon Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 Sep 10;38(26):2952-2955. doi: 10.1200/JCO.20.01405. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32706638.	D	No es estudio primario

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Strom 2015	Strom EA, Amos RA, Shaitelman SF, Kerr MD, Hoffman KE, Smith BD, Tereffe W, Stauder MC, Perkins GH, Amin MD, Wang X, Poenisch F, Ovalle V, Buchholz TA, Babiera G, Woodward WA. Proton partial breast irradiation in the supine position: Treatment description and reproducibility of a multibeam technique. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2015 Jul-Aug;5(4):e283-90. doi: 10.1016/j.prro.2015.01.010. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25804105.	D	No es estudio primario
Tsang 2019	Tsang DS, Patel S. Proton beam therapy for cancer. <i>CMAJ.</i> 2019 Jun 17;191(24):E664-E666. doi: 10.1503/cmaj.190008. PMID: 31209133; PMCID: PMC6581525.	D	No es estudio primario
Tseng 2017	Tseng YD, Cutter DJ, Plastaras JP, Parikh RR, Cahlon O, Chuong MD, Dedekova K, Khan MK, Lin SY, McGee LA, Shen EY, Terezakis SA, Badiyan SN, Kirova YM, Hoppe RT, Mendenhall NP, Pankuch M, Flampouri S, Ricardi U, Hoppe BS. Evidence-based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2017 Nov 15;99(4):825-842. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.004. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28943076.	D	No es estudio primario
Verma 2017	Verma V, Rwigema JM, Adeberg S, Simone CB 2nd. Enrollment of Elderly Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Multi-institutional Trials of Proton Beam Radiation Therapy. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2017 Sep;18(5):441-443. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.007. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28385372.	D	No es estudio primario
Vogelius 2022	Vogelius IR, Bentzen SM. Proton vs. photon radiation therapy for glioblastoma: Maximizing information from trial. <i>Neuro Oncol.</i> 2022 May 4;24(5):849-850. doi: 10.1093/neuonc/noab261. PMID: 35026016; PMCID: PMC9071317.	D	No es estudio primario
Yu 2013	Yu JB, Efsthathiou JA, Bekelman JE. Proton radiotherapy for prostate cancer: how did we get here, and where do we go from here? <i>Oncology (Williston Park).</i> 2013 Dec;27(12):1293-4. PMID: 24624550.	D	No es estudio primario
Zhang 2020	Zhang W, Hu W, Hu J, Gao J, Yang J, Kong L, Lu JJ. Carbon ion radiation therapy for sinonasal malignancies: Promising results from 2282 cases from the real world. <i>Cancer Sci.</i> 2020 Dec;111(12):4465-4479. doi: 10.1111/cas.14650. Epub 2020 Oct 16. PMID: 32936975; PMCID: PMC7734163.	D	No es estudio primario
AlFeghali 2019	Al Feghali KA, Randall JW, Wefel JS, Guha-Thakurta N, Grosshans DR, Dibej S, McAvoy SA, Li J, McGovern SL, McAleer MF, Ghia AJ. Prospective phase II randomized trial comparing proton therapy vs. IMRT for newly diagnosed GBM: secondary analysis comparison of progression free survival between clinical radiological assessment vs. response assessment in neuro-oncology (RANO). <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.</i> 2019 Sep 1;105(1):S139.	D	Póster
Anonymous 2015	(S011) Hypofractionated vs. Standard Fractionated Proton Beam Therapy for Early-Stage Prostate Cancer: Interim Results of a Randomized Prospective Trial. <i>Oncology (Williston Park).</i> 2015 Apr 21;29(4 Suppl 1):204964. PMID: 25930779.	D	Póster
Anonymous 2016	(P024) Brainstem and Oral Cavity Sparing in the Adjuvant Treatment of Parotid Cancer: A Comparative Analysis of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and Multifield Optimization Intensity-Modulated Proton Therapy (MFO-IMPT). <i>Oncology (Williston Park).</i> 2016 Apr;30 Suppl:216608. PMID: 27083663.	D	Póster
Badiyan 2016	Badiyan SN, Hartsell WF, Cahlon O, Giap H, Prabhu K, Feigenberg SJ, Chuong MD, Mohindra P, Mehta MP, Vargas C, Hoppe BS. Clinical outcomes of patients with stage II-III non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with proton beam therapy (PBT) on the proton collaborative Group (PCG) prospective registry trial. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.</i> 2016 Oct 1;96(2):E434-5.	D	Póster

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Baumann 2015	Baumann B C, Lustig R A, Mazzoni S, Grady M S, O'Malley B, Lee J Y, Newman J, Schuster J, Both S, Lin A. A prospective clinical trial of proton therapy for chordoma and chondrosarcoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2015 93(3):E641	D	Póster
Behera 2016	Behera M, OConnell KA, Liu Y, Gillespie TW, Pillai RN, Patel P, Simone CB, Robinson CG, Owonikoko TK, Belani CP, Khuri FR. National Cancer Data Base analysis of proton versus photon radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC).	D	Póster
Bhangoo 2021	Bhangoo RS, DeWees TA, Thorpe CS, Petersen M, Hartsell WF, Chang J, Sinesi CC, Mishra MV, Mohammed N, McGee LA, Keole SR. Updated Toxicity and Quality-of-Life Outcomes From a Randomized Phase III Trial of Extreme Hypofractionated vs. Standard Fractionated Proton Therapy for Low-Risk Prostate Cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2021 Nov 1;111(3):e266.	D	Póster
Bryant 2020	Bryant JM, Hartsell WF, Tsai HK, Regine WF, Laramore GE, Chang J, Stevens CW, Vargas CE, Chuong MD. Proton Beam Therapy for Abdominopelvic Reirradiation: Outcomes from the Proton Collaborative Group REG001-09 Trial. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2020 Nov 1;108(3):e163-4.	D	Póster
Bush 2011	Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose p oton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. Cancer. 2011 Jul 1;117(13):3053-9. doi: 10.1002/cncr.25809. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21264826.	D	Póster
Chadha 2016	Chadha AS, Gunther JR, Minsky BD, Taniguchi CM, Mahmood U, Delclos ME, Suh Y, Sawakuchi GO, Park PC, Beddar S, Gupta S. Proton therapy outcomes for localized, unresectable hepatocellular carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016 Oct 1;96(2):E181-2.	D	Póster
Chang 2018	Nantavithya C, Gomez DR, Wei X, Komaki R, Liao Z, Lin SH, Jeter M, Nguyen QN, Li H, Zhang X, Poenisch F, Zhu XR, Balter PA, Feng L, Choi NC, Mohan R, Chang JY. Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Body Proton Therapy for High-Risk, Medically Inoperable, Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Jul 1;101(3):558-563. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.022. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29680255.	D	Póster
Chao 2016	Chao HH, Berman AT, Mick R, Ciunci C, Gabriel PE, Lin H, Both S, Langer C, Lelionis K, Rengan R, Prabhu K. Central Volume Target Overlap and Esophageal Dose Predict for Toxicity in a Prospective Study of Reirradiation for Non-Small Cell Lung Carcinoma Using Proton Therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016 Oct 1;96(2):S172.	D	Póster
Chhabra 2016	Chhabra AM, Marter KJ, Le Q, Mishra MV, Chuong MD, Suntharalingam M, Kaiser A. Carotid Artery Sparing With Photon and Proton-Based Radiation Therapy Techniques for Early-Stage Glottic Squamous Cell Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016 Oct 1;96(2):E363.	D	Póster
Chung 2017	Chung C, Brown PD, McAvoy S, Grosshans DR, Dibaj S, Guha-Thakurta N, Li J, McGovern SL, McAleer MF, Ghia A, Paulino A. A prospective Phase II randomized trial to compare intensity modulated proton radiotherapy (IMPT) vs. intensity modulated radiotherapy (IMRT) for newly diagnosed Glioblastoma (GBM). InSNO 2017 Annual Meeting 2017 Nov 17. SNO.	D	Póster
Chung 2018	Chung C, Brown P, Liu D, Grosshans D, Dibaj S, Guha-Thakurta N, Li J, McGovern S, McAleer M, Ghia A, Paulino A. Ph II randomized trial comparing cognitive outcomes of proton vs. photon radiation for glioblastoma. InRADIOTherapy AND ONCOLOGY 2018 Apr 1 (Vol. 127, pp. S687-S687). ELSEVIER HOUSE, BROOKVALE PLAZA, EAT PARK SHAN-NON, CO, CLARE, 00000, IRELAND: ELSEVIER IRELAND LTD.	D	Póster

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Court 2017	Niedzielski JS, Yang J, Mohan R, Titt U, Mirkovic D, Stingo F, Liao Z, Gomez DR, Martel MK, Briere TM, Court LE. Differences in Normal Tissue Response in the Esophagus Between Proton and Photon Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Using In Vivo Imaging Biomarkers. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2017 Nov 15;99(4):1013-1020. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.005. Epub 2017 Jul 8. PMID: 29063837.	D	Póster
Datta 2016	Datta NR, Schneider R, Puric E, Ahlhelm FJ, Marder D, Bodis S, Weber DC. Hyperthermia and proton irradiation in unresectable soft tissue sarcoma: First patients treated under "HYPROSAR" study protocol. <i>InStrahlentherapie und Onkologie</i> 2016 Nov 1 (Vol. 192, No. 11, pp. 855-855). NEUMARKTER STRASSE 43, D-81673 MUNICH, GERMANY: URBAN & VO-GEL.	D	Póster
Elhammali 2017	Elhammali A, Colbert LE, Komaki RU, Lee JJ, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, Blumenschein GR, Heymach J, Allen PK, Hahn SM. Diffusion Capacity of the Lungs Following Passive-Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiation Therapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.</i> 2017 Oct 1;99(2):E453-4.	D	Póster
Feraco 2021	Eulitz J, Troost EG, Klünder L, Raschke F, Hahn C, Schulz E, Seidlitz A, Thiem J, Karpowitz C, Hahlbohm P, Grey A. Increased relative biological effectiveness and periventricular radiosensitivity in proton therapy of glioma patients. <i>Radiotherapy and Oncology.</i> 2023 Jan 1;178:109422.	D	Póster
Gray 2012	Gray PJ, Paly JJ, Sanda MG, Sandler HM, Michalski JM, Talcott JA, Coen J, Shipley WU, Zietman AL, Bekelman JE, Efsthathiou JA. Bowel and bladder toxicity patterns in patients with prostate cancer treated with proton beam versus intensity-modulated radiation therapy. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2012 Feb 10;30(5_suppl):22-.	D	Póster
Gray 2012	Gray PJ, Paly JJ, Yeap B, Sanda MG, Talcott JA, Sandler HM, Michalski JM, Hamstra DA, Bekelman JE, Efsthathiou JA. Patient-reported quality of life in prostate cancer patients treated with 3d conformal intensity modulated or proton beam radiation therapy. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.</i> 2012 Nov 1;84(3):S13.	D	Póster
Green 2016	Green G, Giap F, Lepage R, Dong L, Rossi CJ, Urbanic JJ, Giap H. Acute Toxicities and Clinical Outcomes of Intensity Modulated Proton Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.</i> 2016 Oct 1;96(2):E431-2.	D	Póster
Grossman 2023	Grossman A, Kosmin M. Craniopharyngiomas and proton beam therapy: worth the expense? <i>Lancet Oncol.</i> 2023 May;24(5):422-423. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00162-6. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37084749.	D	Póster
Gunn 2019	Gunn GB, Garden AS, Ye R, Ausat N, Dahlstrom KR, Morrison WH, Fuller CD, Phan J, Reddy JP, Shah SJ, Mayo LL, Chun SG, Chronowski GM, Moreno AC, Myers JN, Hanna EY, Esmaeli B, Gillison ML, Ferrarotto R, Hutcheson KA, Chambers MS, Ginsberg LE, El-Naggar AK, Rosenthal DI, Zhu XR, Frank SJ. Proton Therapy for Head and Neck Cancer: A 12-Year, Single-Institution Experience. <i>Int J Part Ther.</i> 2021 Jun 25;8(1):108-118. doi: 10.14338/IJPT-20-00065.1. PMID: 34285940; PMCID: PMC8270083.	D	Póster
Guren 2016	Guren MG, Christensen HK, Larsen SG, Appelt AL, Lindegaard J, Spindler KL. Re-RAD-I external beam radiotherapy for pelvic recurrences in rectal cancer patients previously treated with radiotherapy. <i>Annals of Oncology.</i> 2016 Oct 1;27:vi203.	D	Póster
Hague 2018	Hague C, Foran B, Hall E, Lee LW, Mackay RI, McPartlin AJ, Nutting C, Ofuya M, Parsons S, Prestwich R, Slevin NJ. Public involvement in design of a phase III trial comparing IMPT and IMRT for oropharyngeal cancer.	D	Póster

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Hess 2016	Hess CB, Nartowicz J, MacDonald SM, Marcus KJ, Huang MS, Friedmann A, Ebb DH, Chen YL, DeLaney TF, Tarbell NJ, Yock TI. Preliminary Results of a Phase II Prospective Trial of Proton Therapy for non-Metastatic Paediatric non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue and Bone Sarcoma. InPEDIATRIC BLOOD & CANCER 2016 Nov 1 (Vol. 63, pp. S96-S96). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.	D	Póster
Hoppe 2019	Hoppe BS, Nichols RC, Pham DC, Mohindra P, Hartsell WF, Mohammed N, Chon BH, Morris CG, Li Z, Flampouri S, Simone CB. UF-Pcg Phase II Study of Hypofractionated Proton Therapy with Concurrent Chemotherapy for Stage II-III NSCLC. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2019 Sep 1;105(1):S144-5.	D	Póster
Hotca 2022	Hotca AE, Sindhu K, Lehrer EJ, Hartsell WF, Vargas CE, Chon BH, Chang J, Apisarnthanarax S, Ashman JB, Nichols RC, Chhabra AM. Reirradiation with Proton Therapy for Recurrent Malignancies of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: Results of the Proton Collaborative Group Multi-Institutional Prospective Registry Trial. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2022 Nov 1;114(3):e161.	D	Póster
Katoh 2019	Katoh N, Uchinami Y, Abo D, Takao S, Inoue T, Taguchi H, Morita R, Soyama T, Hashimoto T, Onimaru R, Prayongrat A. Initial Clinical Outcomes of Real-Time-Image Gated Spot-Scanning Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinomas. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2019 Sep 1;105(1):E222-3.	D	Póster
Kayali 2013	Kayali Z, Slater J, Bush D. Randomized controlled trial for proton beam radiotherapy versus transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma; Preliminary results. Journal of Hepatology. 2013 58:S11	D	Póster
Kim 2012	Kim J, Rah J, Yoon M, Shin D, Kim D. SU-E-T-646: Feasibility Study of Proton Arc Therapy for the Treatment of Para-Aortic Lymph Node Tumor. Med Phys. 2012 Jun;39(6Part20):3854. doi: 10.1118/1.4735735. PMID: 28517532.	D	Póster
Kong 2015	Kong L, Gao J, Hu J, Lu R, Yang J, Qiu X, Hu W, Lu JJ. Carbon ion radiotherapy boost in the treatment of glioblastoma: a randomized phase I/III clinical trial. Cancer Communications. 2019 Dec;39(1):1-2.	D	Póster
L'Esperance VS. 2016	Proton beam therapy. Archives of Disease in Childhood. 2016. 101(4):355	D	Póster
Liao 2016	duplicado?	D	Póster
Lin 2018	Lin A, Rwigema J C, Langendijk J, Lukens J, Swisher-McClure S, Langendijk J. Model-based clinical validation of proton therapy in head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology. 2018 127:S179	D	Póster
Lin 2019	Lin SH, Hobbs B, Thall P, Tidwell RS, Wei X, Komaki RU, Chang JY, Chun SG, Jeter MD, Hahn SM, Swisher SG. Results of a phase II randomized trial of proton beam therapy vs. intensity modulated radiation therapy in esophageal cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2019 Nov 1;105(3):680-1.	D	Póster
Lin 2020	Lin SH, Lei X, Liao K, Shaaban S, Chen AB, Lee P, Koong AC, Frank SJ, Liao Z, Giordano S, Smith GL. Comparing Healthcare Utilization, Hospitalization, and Costs with Neoadjuvant Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) versus Proton Beam Therapy (PBT) for Esophageal Cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2020 Nov 1;108(3):S45-6.	D	Póster
Lin 2021	Lin YH, Cheng JY, Huang BS, Luo SD, Lin WC, Chou SY, Juang PJ, Li SH, Huang EY, Wang YM. Significant Reduction in Vertebral Artery Dose by Intensity Modulated Proton Therapy: A Pilot Study for Nasopharyngeal Carcinoma. J Pers Med. 2021 Aug 22;11(8):822. doi: 10.3390/jpm11080822. PMID: 34442466; PMCID: PMC8400425.	D	Póster

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Liu 2019	Liu Y, Jani A, Gillespie T, Patel SA, Patel PR, Godette KD, Hershatter B, Shelton JW, McDonald MW. Overall Survival Following Treatment of Localized Prostate Cancer with Proton Therapy, External Beam Photon Therapy, or Brachytherapy: A National Cancer Data Base Analysis. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2019 Sep 1;105(1):E294.	D	Póster
Liu 2022	Liu C, Bradley JA, Zheng D, Vega RBM, Beltran CJ, Mendenhall N, Liang X. RBE-weighted dose and its impact on the risk of acute coronary event for breast cancer patients treated with intensity modulated proton therapy. <i>J Appl Clin Med Phys</i> . 2022 Apr;23(4):e13527. doi: 10.1002/acm2.13527. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35060317; PMCID: PMC8992952.	D	Póster
Mahajan 2017	Mahajan A, Strother D, Pollack I, Merchant T, Williams-Hughes C, Buxton A, Zhou T, Krailo M, Reddy A. Atrt-10. early post radiation changes and efficacy in child en with atrt treated on cog acns 0333: a comparison of proton vs. photon therapy. <i>Neuro-Oncology</i> . 2017 Jun;19(Suppl 4):iv3.	D	Póster
Mondlane 2018	Mondlane G, Ureba A, Gubanski M, Lind PA, Siegbahn A. Estimation of the risk for radiation-induced liver disease following photon- or proton-beam radiosurgery of liver metastases. <i>Radiat Oncol</i> . 2018 Oct 22;13(1):206. doi: 10.1186/s13014-018-1151-6. PMID: 30348194; PMCID: PMC6196431.	D	Póster
Moningi 2019	Moningi S, Nguyen QN, Lin SH, Jeter MD, O'Reilly MS, Chang JY, Chen AB, Allen PK, Lu C, Tsao A, Mohan R. Phase II Trial of Intensity-Modulated Photon or Scanning Beam Proton Therapy Both with Simultaneous Integrated Boost Dose Escalation to the Gross Tumor Volume with Concurrent Chemotherapy for Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer-Interim Analysis. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2019 Sep 1;105(1):E522.	D	Póster
Moteabbed 2014	Moteabbed M, Trofimov A, Sharp GC, ang Y, Zietman AL, Efstathiou JA, Lu H. Robustness of Proton Therapy Versus IMRT to Interfractional Variations for Prostate Cancer Treatments. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2014 Sep 1;90(1):S942.	D	Póster
Moteabbed 2017	Moteabbed M, Trofimov A, Sharp G, Zietman A, Efstathiou J, Lu H. Susceptibility of Hypofractionated Radiotherapy of P ostate Cancer to Interfractional Motion. <i>InMEDICAL PHYSICS</i> 2017 Jun 1 (Vol. 44, No. 6). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.	D	Póster
Mutter 2017	Mutter RW, Park SS, Hieken TJ, Vargas CE, MeiYin PC, Kathryn RJ, Hector VR, Kimberly CS, Elizabeth YS, Daniel VW. A randomized trial of 15 fraction vs. 25 fraction pencil beam scanning proton radiotherapy after mastectomy in patients requiring regional nodal irradiation. <i>InCANCER RESEARCH</i> 2017 Feb 1 (Vol. 77). 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA 19106-4404 USA: AMER ASSOC CANCER RESEARCH.	D	Póster
Mutter 2023	Mutter RW, Giri S, Fruth BF, Remmes NB, Boughey JC, Harless CA, Ruddy KJ, McGee LA, Afzal A, Gao RW, Shumway DA. Conventional versus hypofractionated postmastectomy proton radiotherapy in the USA (MC1631): A randomised phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 2023 Oct 1;24(10):1083-93.	D	Póster
Nelson 2021	Nelson B, Tadesse D, Wang K, Meier T, Mascia AE, Kharofa JR. Hematologic Toxicity Comparison of Intensity-Modulated Proton Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy in Anal Cancer Patients. <i>International Journal of Radiation On-cology, Biology, Physics</i> . 2021 Nov 1;111(3):e64-5.	D	Póster
Nelson 2022	Nelson B, Tadesse DG, Sudhoff M, Wang K, Meier T, Mascia A, Kharofa J. Hematologic Toxicity Comparison of Intensity Modulated Proton Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy in Anal Cancer Patients. <i>Am J Clin Oncol</i> . 2022 Jun 1;45(6):264-267. doi: 10.1097/COC.0000000000000916. Epub 2022 May 2. PMID: 35588226.	D	Póster

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Ng 2018	Ng S, Wang H, Fuller C, Gunn G, Garden A, Morrison W, Shah S, Hanna E, Su S, Rosenthal D, Frank S. Reirradiation of Small Skull Base Tumors: A Comparison of Patient Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy, Intensity-Modulated Radiotherapy, and Proton Therapy. <i>Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base</i> 01. 2018 Feb 18;79:S1-88.	D	Póster
Palma 2019	Palma G, Conson M, Xu T, Hahn SM, Durante M, Mohan R, Liao Z, Cella L. Severe radiation induced dermatitis after imrt or proton therapy for thoracic cancer patients. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2019 Sep 1;105(1):S6.	D	Póster
Park 2020	Park JW, Koh YH, Kim MJ, Park B. Proton beam radiotherapy versus radiofrequency ablation treatment in patients with recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized controlled phase 3 non-inferiority APROH trial. <i>춘·추계 학술대회 (The Liver Week)</i> . 2020;2020(1):117-8.	D	Póster
Printz 2009	Printz C. Proton therapy for prostate cancer. Although this is the most common use of proton therapy, controversy remains. <i>Cancer</i> . 2009 Dec 15;115(24):5609-10. doi: 10.1002/cncr.24823. PMID: 19957355.	D	Póster
Romesser 2014	Romesser PB, Cahlon O, Ying Z, Leven T, Mitrani L, Wong R, Riaz N, McBride S, Lee NY. Proton Beam Radiation Therapy (PBRT) Results in Significantly Reduced Acute Toxicity Rates Compared With Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) When Treating the Ipsilateral Neck for Head and Neck Cancer. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2014 Sep 1;90(1):S915.	D	Póster
Rosenzweig 2021	Rosenzweig SJ, Lazarev S, Hasan S, Fox J, Choi JI, Simone CB 2nd, Wolden SL. Phantosmia Among Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients Receiving Proton Beam Therapy. <i>Adv Radiat Oncol</i> . 2021 Dec 25;7(2):100881. doi: 10.1016/j.adro.2021.100881. PMID: 35387415; PMCID: PMC8977908.	D	Póster
Royce 2016	Royce TJ, Nachtigall LB, Daartz J, Fullerton BC, Oh KS, Loeffler JS, Shih HA. Neuroendocrine Function Following Proton Therapy for Low-Grade Gliomas: Results From a Prospective Trial. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2016 Oct 1;96(2):E70.	D	Póster
Rwigema 2017	Rwigema JC, Langendijk JA, van der Laan HP, Lukens JN, Swisher-McClure SD, Lin A. Proton Therapy Improves Toxicity for Oropharyngeal Cancer: An Outcomes and Predictive Model-based Approach. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2017 Oct 1;99(2):S135-6.	D	Póster
Schmidt 2017	Schmidt MQ, Vargas CE, Hartsell WF, Dunn M, Keole SR, Doh L, Chang JH, Sinesi C, Larson GL. Toxicity, quality of life outcomes, and dosimetric impact in phase III trial of hypofractionated or standard fractionated proton therapy for low-risk prostate cancer patients: PCG GU 002.	D	Póster
Scobioala 2016	Scobioala S, Kittel C, Haverkamp U, Channaoui M, Habibeh O, Elsayad K, Eich HT. A Dosimetric Comparison Between Conventionally Fractionated Tomotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, Sliding Window and Proton Therapy, and Hypofractionated Robotic Radiosurgery Treatment by Low-Risk Prostate Carcinoma. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2016 Oct 1;96(2):E281.	D	Póster
Shusharina 2016	Shusharina N, Liao Z, Mohan R, Choi NC, Bortfeld T. Radiation Pneumonitis Dose Response After Photon or Proton Radiation Therapy Assessed by 18F-FDG Uptake. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2016 Oct 1;96(2):E615.	D	Póster

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Smith 2019	Smith GL, Ning MS, Shah AK, Fu S, Busse PM, Cantor S, Dagan R, Foote RL, Fuller CD, Garden AS, Gunn GB. Impact of Intensity-Modulated Proton Therapy vs. Intensity-Modulated Photon Therapy on Preserving Work and Productivity in Oropharyngeal Cancer Patients: Outcomes of a Multi-Institution Randomized Trial. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2019 Sep 1;105(1):E427-8.	D	Póster
Snider 2018	Snider J. Proton-beam therapy less toxic than traditional radiation therapy in children with head and neck cancer, study finds. Am Dent Assoc. 2018 Jan;149(1):7-7.	D	Póster
Terashima 2016	Terashima K, Demizu Y, Fujii O, Nagano F, Nor S, Jin D, Hashimoto N, Okimoto O. Proton radiotherapy with concurrent chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. Annals of Oncology. 2016 Nov 1;27:vii42.	D	Póster
Thorpe 2021	Thorpe CS, DeWees TA, Corbin KS, McGee LA, Mutter RW, Vallow LA, Shumway D, Vern-Gross TZ, Halyard MY, Keole SR, Park SS. MC1635: Randomized Phase III Trial of Hypofractionated Radiotherapy to the Whole Breast After Breast Conserving Surgery. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2021 Nov 1;111(3):S6-7.	D	Póster
Toesca 2023	Toesca DAS, Hartsell WF, DeWees TA, Chang J, Laughlin B, Voss MM, Mohammed N, Keole SR, McGee LA, Gondi V, et al. Final analysis of a phase III controlled randomized study of stereotactic body proton therapy or conventionally fractionated proton therapy for early prostate cancer: PCG GU002. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023;117(2):S24-S25.	D	Póster
Toyomasu 2014	Toyomasu Y, Demizu Y, Hashimoto N, Takagi M, Mima M, Terashima K, Fujii O, Jin D, Suga M, Takada A, Ii N. Treatment Outcomes of Particle Therapy Using Protons or Carbon Ions for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2014 Sep 1;90(1):S560-1.	D	Póster
VandenBosch 2021	Van den Bosch L, van der Schaaf A, van der Laan HP, van den Hoek JG, Meijer TW, Oldehinkel E, Steenbakkers RJ, Langendijk JA. External validation of photon-derived NTCP models for acute toxicity in head and neck proton therapy. Radiotherapy and Oncology. 2021 Aug;161:S606-7.	D	Póster
vanderSchaaf 2020	van der Schaaf A, Hansen CR, Van den Bosch L, van der Laan HP, Steenbakkers R, Shuit E, Both S, Langendijk JA. Power Calculation And Design Considerations For Randomized Controlled Trials Testing Toxicity Reduction With Proton Therapy In Head And Neck Cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2020 Nov 1;108(3):e844-5.	D	Póster
Vargas 2015	Vargas C, Hartsell WF, Dunn M, Keole SR, Doh LS, Chang J, Larson GL. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Proton Beam Therapy for Low-Risk Prostate Cancer: Interim Results of a Randomized Trial, PCG GU 002. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2015 Nov 1;93(3):S198.	D	Póster
Verhoeven 2020	Verhoeven K, Opbroek T, Vilches-Freixas G, Limpens K, Mannens J, Pijls M, Van der Klugt K, Velders M, Visser F, Peeters S, Reymen B. Prospectively registered acute toxicity in breast cancer patients undergoing adjuvant intensity modulated proton therapy. European Journal of Cancer. 2020 Oct 1;138:S85.	D	Póster
Waddle 2018	Waddle MR, Heckman M, Diehl NN, Stross W, Miller D, Kaleem T, Miller RC, May BC, Peterson JL, Vallow LA, Tzou KS. Survival after proton and photon radiation therapy in patients with head and neck cancers: a study of the national cancer database. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2018 Apr 1;100(5):1330.	D	Póster

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Wang 2012	Wang Y, Trofimov A. MO-A-213AB-09: Hypofractionated Proton Therapy of the Prostate: The Impact of the Uncertainties in Dose Delivery and Alpha/Beta Ratio on Tumor Dose Escalation. Med Phys. 2012 Jun;39(6Part20):3860-3861. doi: 10.1118/1.4735761. PMID: 28517512.	D	Póster
Wang 2023	Unknown	D	Póster
Wilkinson 2016	Wilkinson B, Morgan H, Gondi V, Larson GL, Hartsell WF, Laramore GE, Halasz LM, Vargas C, Keole SR, Grosshans DR, Shih HA, Mehta MP. Low Levels of Acute Toxicity Associated With Proton Therapy for Low-Grade Glioma: A Proton Collaborative Group Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Oct 1;96(2S):E135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.930. PMID: 27673869.	D	Póster
Wisdom 2023	Wisdom AJ, Yeap BY, Michalski JM, Zietman AL, Baumann BC, Christodouleas JP, Kamran SC, Parikh RR, Vapiwala N, Ellis RJ, et al. Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life (PARTIQoL): a phase III randomized clinical trial of proton therapy vs. IMRT for low or intermediate risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023;117(2):e450.	D	Póster
Xu 2019	Xu T, Wei X, Gilchrist S, Gandhi S, Milgrom SA, Zhao Y, Wu H, Xie X, Mohan R, Liao Z. Serum Cardiac Troponin T Levels Predict Cardiac Toxicity in a Prospective Randomized Trial of Proton Vs. Photon Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2019 Sep 1;105(1):S222-3.	D	Póster
Yang 2021	Yang JT, Wijetunga NA, Yamada Y, Wolden SL, Mehallow M, Young RJ, Boire A, Pentsova E. Long-Term Outcomes of a Prospective Clinical Trial of Proton Craniospinal Irradiation for Leptomeningeal Metastasis. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2021 Nov 1;111(3):S24-5.	D	Póster
Yang 2022 B	Yang JT, Wijetunga NA, Pentsova E, Wolden SL, Young RJ, Correa D, Zhang Z, Zheng J, Warner AB, Yu H, Kris MG. Phase II Randomized Trial Comparing Proton Craniospinal Irradiation with Photon Involved-Field Radiotherapy for Patients with Solid Tumor Leptomeningeal Metastasis. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2022 Nov 1;114(3):S7-8.	D	Póster
Yang 2022 C	Yang JT, Wijetunga NA, Pentsova E, Wolden SL, Young RJ, Correa D, Zhang Z, Zheng J, Betof Warner A, Yu HA, Kris MG. Phase II randomized study comparing proton craniospinal irradiation with photon involved-field radiotherapy for patients with solid tumor leptomeningeal metastasis.	D	Póster
Yegya-Raman 2022	Yegya-Raman N, Xu L, Manjunath S, Shabason J, Berman A, Verma V, Cengel K, Levin W, Christodouleas J, Cohen R, Langer C. Pencil Beam Scanning Proton Therapy in a Trimodality Approach for Resectable Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer: Dosimetric Analysis of a Prospective Trial. InAMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY-CANCER CLINICAL TRIALS 2022 Sep 1 (Vol. 45, No. 9, pp. S43-S43). TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA, PA 19103 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.	D	Póster
Yue 2016	Yue J, Jeter MD, Xu T, Huo J, Pan T, Nguyen QN, Komaki RU, Gomez DR, Liao Z. Lung Dosimetry, Radiation Pneumonitis, and FDG Uptake in Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Passively Scattered Proton Therapy or Intensity Modulated Photon. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016 Oct 1;96(2):E455-6.	D	Póster
Zhu 2017	Zhu HJ, Nichols RC, Henderson RH, Morris CG, Flampouri S, Pham DC, Klassen CL, Bajwa AA, Cury JD, Hoppe BS. Impact of Unfavorable Factors on Outcomes Among Inoperable Stage II-IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Proton Therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2017 May 1;98(1):225.	D	Póster

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Lucas 2022	Lucas Jr JT, Marker M, Becksfort J, Patni T, Faught AM, Tinkle CL, Groben VJ, Burghen E, Ruleman H, Hua CH, Kaste SC. A Phase IV Trial of Proton Therapy in Children: The First Report from the SJPROTON1 Study. medRxiv. 2022 Nov 30:2022-11.	D	Preprint
Apisarnthanarax 2016	Apisarnthanarax S, Vyas S, Tseng YD, James SS. Interfractional Geometric Variations in Gastrointestinal Organs-at-Risk: Implications for Planning Organs-at-Risk and Hypofractionated Proton Therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016 Oct 1;96(2):S204.	D	Protocolo
Arians 2017	Arians N, Lindel K, Krisam J, Herfarth K, Krug D, Akbaba S, Oelmann-Avendano J, Debus J. Prospective phase-II-study evaluating postoperative radiotherapy of cervical and endometrial cancer patients using protons - the APROVE-trial. Radiat Oncol. 2017 Nov 28;12(1):188. doi: 10.1186/s13014-017-0926-5. PMID: 29179751; PMCID: PMC5704365.	D	Protocolo
Bekelman 2019	Bekelman JE, Lu H, Pugh S, Baker K, Berg CD, Berrington de González A, Braunstein LZ, Bosch W, Chauhan C, Ellenberg S, Fang LC, Freedman GM, Hahn EA, Haffty BG, Khan AJ, Jimenez RB, Kesslering C, Ky B, Lee C, Lu HM, Mishra MV, Mullins CD, Mutter RW, Nagda S, Pankuch M, Powell SN, Prior FW, Schupak K, Taghian AG, Wilkinson JB, MacDonald SM, Cahlon O; RadComp (Radiotherapy Comparative Effectiveness Consortium). Pragmatic randomised clinical trial of proton versus photon therapy for patients with non-metastatic breast cancer: the Radiotherapy Comparative Effectiveness (Rad-Comp) Consortium trial protocol. BMJ Open. 2019 Oct 15;9(10):e025556. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025556. PMID: 31619413; PMCID: PMC6797426.	D	Protocolo
Brügemann 2022	Brügemann D, Lehner B, Kieser M, Krisam J, Hommertgen A, Jaekel C, Harrabi SB, Herfarth K, Mehtesheimer G, Sedlaczek O, Egerer G, Geisbüsch A, Uhl M, Debus J, Seidensaal K. Neoadjuvant irradiation of extremity soft tissue sarcoma with ions (Extrem-ion): study protocol for a randomized phase II pilot trial. BMC Cancer. 2022 May 12;22(1):538. doi: 10.1186/s12885-022-09560-x. PMID: 35550036; PMCID: PMC9097299.	D	Protocolo
Butof 2017	Bütof R, Simon M, Löck S, Troost EGC, Appold S, Krause M, Baumann M. PORTAF - postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer: accelerated versus conventional fractionation - study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017 Dec 20;18(1):608. doi: 10.1186/s13063-017-2346-0. PMID: 29262836; PMCID: PMC5738814.	D	Protocolo
Chi 2017	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OID-17013702	D	Protocolo
Chi 2017	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIN-17011981	D	Protocolo
ChiCtr 2020	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035502	D	Protocolo
Corbeau 2021	Corbeau A, Nout RA, Mens JWM, Horeweg N, Godart J, Kerkhof EM, Kuipers SC, van Poelgeest MIE, Kroep JR, Boere IA, van Doorn HC, Hoogeman MS, van der Heide UA, Putter H, Welters MJ, van der Burg SH, Creutzberg CL, de Boer SM. PROTECT: Prospective Phase-II-Trial Evaluating Adaptive Proton Therapy for Cervical Cancer to Reduce the Impact on Mor-bidity and the Immune System. Cancers (Basel). 2021 Oct 15;13(20):5179. doi: 10.3390/cancers13205179. PMID: 34680328; PMCID: PMC8533850.	D	Protocolo
Drks 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007670	D	Protocolo
Drks 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008754	D	Protocolo

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Drks 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008569	D	Protocolo
Drks 2017	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011529	D	Protocolo
Drks 2018	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int.. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00015160	D	Protocolo
Heggebo 2023	Heggebo LC, Borgen IMH, Rylander H, Kiserud C, Nordenmark TH, Hellebust TP, Evensen ME, Gustavsson M, Ramberg C, Sprauten M, Magelssen H, Blakstad H, Moorthy J, Andersson K, Raunert I, Henry T, Moe C, Granlund C, Goplen D, Brekke J, Johannessen TA, Solheim TS, Marienhagen K, Humberstet Ø, Bergström P, Agrup M, Dahl L, Gubanski M, Gojon H, Brahme CJ, Rydén I, Jakola AS, Vik-Mo EO, Lie HC, Asphaug L, Hervani M, Kristensen I, Rueegg CS, Olsen IC, Ledal RJ, Degsell E, Werlenius K, Blomstrand M, Brandal P. Investigating survival, quality of life and cognition in PROton versus photon therapy for IDH-mutated diffuse grade 2 and 3 GLIomas (PRO-GLIO): a randomised controlled trial in Norway and Sweden. BMJ Open. 2023 Mar 20;13(3):e070071. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070071. PMID: 36940951; PMCID: PMC10030923.	D	Protocolo
Hoppe 2023	Hoppe BS, Petersen IA, Wilke BK, DeWees TA, Imai R, Hug EB, Fiore MR, Debus J, Fossati P, Yamada S, Orlandi E, Zhang Q, Bao C, Seidensaal K, May BC, Harrell AC, Houdek MT, Vallow LA, Rose PS, Haddock MG, Ashman JB, Goulding KA, Attia S, Krishnan S, Mahajan A, Foote RL, Laack NN, Keole SR, Beltran CJ, Welch EM, Karim M, Ahmed SK. Pragmatic, Prospective Comparative Effectiveness Trial of Carbon Ion Therapy, Surgery, and Proton Therapy for the Management of Pelvic Sarcomas (Soft Tissue/ Bone) Involving the Bone: The PROSPER Study Rationale and Design. Cancers (Basel). 2023 Mar 8;15(6):1660. doi: 10.3390/cancers15061660. PMID: 36980545; PMCID: PMC10046156.	D	Protocolo
Isrctn 2020	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16424014	D	Protocolo
Isrctn 2022	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14220944	D	Protocolo
jRCTs 2022	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220159	D	Protocolo
Koerber 2019	Koerber SA, Katayama S, Sander A, Jaekel C, Haefner MF, Debus J, Herfarth K. Prostate bed irradiation with alternative radio-oncological approaches (PAROS) - a prospective, multicenter and randomized phase III trial. Radiat Oncol. 2019 Jul 10;14(1):122. doi: 10.1186/s13014-019-1325-x. PMID: 31291969; PMCID: PMC6617634.	D	Protocolo
König 2021	König L, Jäkel C, von Knebel Doeberitz N, Kieser M, Eberle F, Münter M, Debus J, Herfarth K. Glioblastoma radiotherapy using Intensity modulated Radiotherapy (IMRT) or proton Radiotherapy-GRIPS Trial (Glioblastoma Radiotherapy via IMRT or Proton BeamS): a study protocol for a multicenter, prospective, open-label, randomized, two-arm, phase III study. Radiat Oncol. 2021 Dec 20;16(1):240. doi: 10.1186/s13014-021-01962-8. PMID: 34930368; PMCID: PMC8691033.	D	Protocolo
Lertbutsayanu-kul 2022	Lertbutsayanukul C, Kitpanit S, Kannarunimit D, Chakkabat C, Oonsiri S, Thephamongkhon K, Puataweepong P, Katanyoo K, Sukhaboon J, Tovabut C, Chongsathientham S, Treeratsapanich P, Soonthornrak J, Prayongrat A. High-dose Intensity-modulated proton therapy versus Standard-dose Intensity-modulated Radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma (HI-SIRI): study protocol for a randomized controlled clinical trial. Trials. 2022 Oct 22;23(1):897. doi: 10.1186/s13063-022-06822-8. PMID: 36273186; PMCID: PMC9587557.	D	Protocolo
Nct 2005	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00105560	D	Protocolo

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Nct 2009	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00915005	D	Protocolo
Nct 2009	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00857805	D	Protocolo
Nct 2010	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01230866	D	Protocolo
Nct 2010	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01141478	D	Protocolo
Nct 2012	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511081	D	Protocolo
Nct 2012	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. . Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01512589	D	Protocolo
Nct 2012	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01709253	D	Protocolo
Nct 2013	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01993810	D	Protocolo
Nct 2013	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov] CN-00921573	D	Protocolo
Nct 2014	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179086	D	Protocolo
Nct 2015	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02603341	D	Protocolo
Nct 2015	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640924	D	Protocolo
Nct 2016	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731001	D	Protocolo
Nct 2016	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824731	D	Protocolo
Nct 2016	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02783690	D	Protocolo
Nct 2017	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285815	D	Protocolo
Nct 2017	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03132532	D	Protocolo
Nct 2017	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03270072	D	Protocolo
Nct 2019	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829033	D	Protocolo
Nct 2019	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04190446	D	Protocolo
Nct 2019	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03801876	D	Protocolo
Nct 2020	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04291378	D	Protocolo
Nct 2020	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04443413	D	Protocolo
Nct 2020	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04343573	D	Protocolo
Nct 2020	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04607694	D	Protocolo
Nct 2020	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04528394	D	Protocolo
Nct 2021	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05055648	D	Protocolo

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Nct 2022	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05655078	D	Protocolo
Nct 2022	ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05190172	D	Protocolo
Price 2020	Price J, Hall E, West C, Thomson D. A Phase III Trial of Intensity-modulated Proton Beam Therapy Versus Intensity-modulated Radiotherapy for Multi-toxicity Reduction in Oropharyngeal Cancer. Clinical Oncology. 2020 32(2):84-88	D	Protocolo
Seidensaal 2021	Seidensaal K, Kieser M, Hommertgen A, Jaekel C, Harrabi SB, Herfarth K, Mechtchesheimer G, Lehner B, Schneider M, Nienhueser H, Fröhling S, Egerer G, Debus J, Uhl M. Neoadjuvant irradiation of retroperitoneal soft tissue sarcoma with ions (Retrolon): study protocol for a randomized phase II pilot trial. Trials. 2021 Feb 12;22(1):134. doi: 10.1186/s13063-021-05069-z. PMID: 33579340; PMCID: PMC7881463.	D	Protocolo
Tctr 2020	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200310006	D	Protocolo
Tctr 2021	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20210219004	D	Protocolo
Tctr 2022	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20220615009	D	Protocolo
Umin 2009	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002132	D	Protocolo
Umin 2011	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005585	D	Protocolo
Umin 2012	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008785	D	Protocolo
Umin 2013	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012201	D	Protocolo
Umin 2013	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010510	D	Protocolo
Umin 2014	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013197	D	Protocolo
Umin 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020199	D	Protocolo
Umin 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016666	D	Protocolo
Umin 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017679	D	Protocolo

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Umin 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016575	D	Protocolo
Umin 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016573	D	Protocolo
Umin 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016574	D	Protocolo
Umin 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017579	D	Protocolo
Umin 2015	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016206	D	Protocolo
Umin 2016	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020596	D	Protocolo
Umin 2016	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020862	D	Protocolo
Umin 2016	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025342	D	Protocolo
Umin 2016	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023170	D	Protocolo
Umin 2016	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002863	D	Protocolo
Umin 2017	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026419	D	Protocolo
Umin 2017	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027811	D	Protocolo
Umin 2017	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025453	D	Protocolo
Umin 2018	ICTRP Search Portal [Internet]. trialsearch.who.int. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030961	D	Protocolo
Zschaecck 2016	Zschaecck S, Simon M, Löck S, Troost EG, Stützer K, Wohlfahrt P, Appold S, Makocki S, Bütof R, Richter C, Baumann M, Krause M. PRONTOX - proton therapy to reduce acute normal tissue toxicity in locally advanced non-small-cell lung carcinomas (NSCLC): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2016 Nov 15;17(1):543. doi: 10.1186/s13063-016-1679-4. PMID: 27846903; PMCID: PMC5111266.	D	Protocolo

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Excluidos por otros motivos (Otro)			
Anderson 2023	Anderson JD, Voss MM, Laughlin BS, Garda AE, Aziz K, Mullikin TC, Haddock MG, Petersen IA, DeWees TA, Vora SA. Outcomes of Proton Beam Therapy Compared With Intensity-Modulated Radiation Therapy for Uterine Cancer. <i>International Journal of Particle Therapy</i> . 2022 Jan 1;9(3):10-7.	Otro	Duplicado
Chang 2017	Chang JY, Verma V, Li M, Zhang W, Komaki R, Lu C, Allen PK, Liao Z, Welsh J, Lin SH, Gomez D, Jeter M, O'Reilly M, Zhu RX, Zhang X, Li H, Mohan R, Heymach JV, Vaporciyan AA, Hahn S, Cox JD. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase 2 Study. <i>JAMA Oncol</i> . 2017 Aug 10;3(8):e172032. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2032. Epub 2017 Aug 10. Erratum in: <i>JAMA Oncol</i> . 2017 Sep 1;3(9):1286. Erratum in: <i>JAMA Oncol</i> . 2017 Dec 1;3(12):1742. PMID: 28727865; PMCID: PMC5824219.	Otro	Duplicado
Chang 2017 B	Chang JY, Verma V, Li M, Zhang W, Komaki R, Lu C, Allen PK, Liao Z, Welsh J, Lin SH, Gomez D, Jeter M, O'Reilly M, Zhu RX, Zhang X, Li H, Mohan R, Heymach JV, Vaporciyan AA, Hahn S, Cox JD. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase 2 Study. <i>JAMA Oncol</i> . 2017 Aug 10;3(8):e172032. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2032. Epub 2017 Aug 10. Erratum in: <i>JAMA Oncol</i> . 2017 Sep 1;3(9):1286. Erratum in: <i>JAMA Oncol</i> . 2017 Dec 1;3(12):1742. PMID: 28727865; PMCID: PMC5824219.	Otro	Duplicado
Chowdhary 2019	Chowdhary M, Lee A, Gao S, Wang D, Barry PN, Diaz R, Bagadiya NR, Park HS, Yu JB, Wilson LD, Moran MS, Higgins SA, Knowlton CA, Patel KR. Is Proton Therapy a "Pro" for Breast Cancer? A Comparison of Proton vs. Non-proton Radiotherapy Using the National Cancer Database. <i>Front Oncol</i> . 2019 Jan 14;8:678. doi: 10.3389/fonc.2018.00678. PMID: 30693271; PMCID: PMC6339938.	Otro	Duplicado
Gjyshi 2021	Gjyshi O, Xu T, Elhammali A, Boyce-Fappiano D, Chun SG, Gandhi S, Lee P, Chen AB, Lin SH, Chang JY, Tsao A, Gay CM, Zhu XR, Zhang X, Heymach JV, Fossella FV, Lu C, Nguyen QN, Liao Z. Toxicity and Survival After Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Passive Scattering Proton Therapy for NSCLC. <i>J Thorac Oncol</i> . 2021 Feb;16(2):269-277. doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.013. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33198942; PMCID: PMC7855203.	Otro	Duplicado
Hidaka 2021	Hidaka K, Fukushima H, Hosaka S, Muroi A, Yamamoto T, Mizumoto M, Sakurai H, Takada H. Cognitive Functions of Pediatric Brain Tumor Survivors Treated With Proton Beam Therapy: A Case Series. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> . 2021 Nov 1;43(8):e1205-e1209. doi: 10.1097/MPH.0000000000002011. PMID: 33235149.	Otro	Duplicado
Kanemoto 2014	Kanemoto A, Okumura T, Ishikawa H, Mizumoto M, Oshiro Y, Kurishima K, Homma S, Hashimoto T, Ohkawa A, Numajiri H, Ohno T, Moritake T, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H. Outcomes and prognostic factors for recurrence after high-dose proton beam therapy for centrally and peripherally located stage I non--small-cell lung cancer. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2014 Mar;15(2):e7-12. doi: 10.1016/j.clcc.2013.11.002. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24365049.	Otro	Duplicado
Lewis 2016	Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, Hernandez M, Garden AS, Rosenthal DI, Frank SJ. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. <i>Head Neck</i> . 2016 Apr;38 Suppl 1:E1886-95. doi: 10.1002/hed.24341. Epub 2015 Dec 26. PMID: 26705956.	Otro	Duplicado
Li 2021 B	Li X, Kitpanit S, Lee A, Mah D, Sine K, Sherman EJ, Dunn LA, Michel LS, Fetten J, Zakeri K, Yu Y. Toxicity profiles and survival outcomes among patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated proton therapy vs. intensity-modulated radiation therapy. <i>JAMA Network Open</i> . 2021 Jun 1;4(6):e2113205-.	Otro	Duplicado

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Liao 2018	Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, Blumenschein GR Jr, Heymach JV, Vaporciyan AA, Swisher SG, Allen PK, Choi NC, DeLaney TF, Hahn SM, Cox JD, Lu CS, Mohan R. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 Jun 20;36(18):1813-1822. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0720. Epub 2018 Jan 2. Erratum in: <i>J Clin Oncol</i> . 2018 Aug 20;36(24):2570. PMID: 29293386; PMCID: PMC6008104.	Otro	Duplicado
Liu 2019	Liu C, Yu NY, Shan J, Bhargoo RS, Daniels TB, Chiang JS, Ding X, Lara P, Patrick CL, Archuleta JP, DeWees T, Hu Y, Schild SE, Bues M, Sio TT, Liu W. Technical Note: Treatment planning system (TPS) approximations matter - comparing intensity-modulated proton therapy (IMPT) plan quality and robustness between a commercial and an in-house developed TPS for nonsmall cell lung cancer (NSCLC). <i>Med Phys</i> . 2019 Nov;46(11):4755-4762. doi: 10.1002/mp.13809. Epub 2019 Sep 21. PMID: 31498885.	Otro	Duplicado
Milazzotto 2020	Milazzotto R, Liardo RL, Privitera G, Raffaele L, Salamone V, Arena F, Pergolizzi S, Cuttone G, Cirrone GA, Russo A, Avitabile T. Proton beam radiotherapy of locally advanced or recurrent conjunctival squamous cell carcinoma: Experience of the CATANA Centre. <i>Journal of Radiotherapy in Practice</i> . 2022 Mar;21(1):97-104.	Otro	Duplicado
Thariat 2023	Thariat J, Mathis T, Pace-Loscos T, Peyrichon ML, Maschi C, Rosier L, Nguyen M, Bonnin N, Aloï D, Gastaud L, Gaucher D, Caujolle JP, Château Y, Herault J. Single-Masked Randomized Phase 2 Study Assessing 2 Forms of Hypofractionated Proton Therapy in Patients With Large Choroidal Melanomas. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2023 Oct 1;117(2):357-369. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.04.028. Epub 2023 May 29. PMID: 37257661.	Otro	Duplicado
Vitek 2022	Vitek P, Kubeš J, Vondráček V, Andrlik M, Navrátil M, Zapletal R, Haas A, Dědečková K, Ondrová B, Grebenyuk A, Rosi-na J. Pencil Beam Scanning (PBS) Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) Chemoradiotherapy for Anal Canal Cancer-Single Institution Experience. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Dec 31;14(1):185. doi: 10.3390/cancers14010185. PMID: 35008349; PMCID: PMC8750423.	Otro	Duplicado
Beddok 2019	Beddok A, Feuvret L, Noël G, Bolle S, Deberne M, Mammar H, Chaze A, Le Tourneau C, Goudjil F, Zefkili S, Herman P, Dendale R, Calugaru V. Complément de dose de protons pour les cancers du nasopharynx localement évolués : une expérience de l'institut Curie [Boost in proton for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Curie Institute experience]. <i>Cancer Radiother</i> . 2019 Jul;23(4):304-311. French. doi: 10.1016/j.canrad.2019.01.003. Epub 2019 May 25. PMID: 31138519.	Otro	Otro idioma
Khmelevsky 2012	Khmelevs.kiĭ EV, Pan'shin GA, Kancheli IN, Khoroshkov VS. [Options of hypofractionation of proton boost in locally advanced prostate cancer]. <i>Vopr Onkol</i> . 2012;58(6):787-94. Russian. PMID: 23600305.	Otro	Otro idioma
Krause 2021	Krause M. Randomisierte Phase-IIb-Studie zur Protonentherapie vs. intensitätsmodulierte Photonentherapie für lokal fort-geschrittene Ösophaguskarzinome [Proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer: a randomized phase IIb trial]. <i>Strahlenther Onkol</i> . 2021 Jan;197(1):79-81. German. doi: 10.1007/s00066-020-01714-9. PMID: 33258047; PMCID: PMC7801348.	Otro	Otro idioma
Hong 2011	Phase I study of preoperative short-course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma of the head. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2011;79(1):151-7.	Otro	Fecha de publicación
Talcott 2010	Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. <i>JAMA</i> . 2010;303(11):1046-53.	Otro	Fecha de publicación

Tabla 54. Referencias excluidas de la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad clínicas (continuación)

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Sejpal 2011	Early findings on toxicity of p oton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2011;117(13):3004-13.	Otro	Fecha de publicación

ANEXO 3. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Excluidos por población (P)			
Moriarty, 2015	Moriarty JP, Borah BJ, Foote RL, Pulido JS, Shah ND. Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy for Intraocular Melanoma. PLoS One. 2015;10(5):14.	P	Otra población
Cheng, 2016	Cheng Q, Roelofs E, Ramaekers BL, Eekers D, van Soest J, Lustberg T, et al. Development and evaluation of an online three-level proton vs. photon decision support prototype for head and neck cancer - Comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. Radiother Oncol. 2016;118(2):281-5.	P	Otra población
Austin, 2019	Austin AM, Douglass MJJ, Nguyen GT, Dalfsen R, Le H, Gorayski P, et al. Cost-effectiveness of proton therapy in treating base of skull chordoma. Australas Phys Eng Sci Med. 2019;42(4):1091-8.	P	Otra población
Mailhot Vega, 2015	Mailhot Vega R, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, et al. Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in child en. Cancer. 2015;121(10):1694-702.	P	Otra población
Jones, 2023	Jones DA, Candio P, Shakir R, Ramroth J, Wolstenholme J, Gray AM, et al. Individualised Estimation of Quality-adjusted Survival Benefit and Cost-e fectiveness of Proton Beam Therapy in Intermediate-stage Hodgkin Lymphoma. Clin Oncol. 2023;35(5):301-10.	P	Otra población
Mailhot Vega, 2022	Mailhot Vega RB, Mohammadi H, Patel SI, Holtzman AL, Lockney NA, Lynch JW, et al. Establishing Cost-Effective Allocation of Proton Therapy for Patients With Mediastinal Hodgkin Lymphoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2022;112(1):158-66.	P	Otra población
Excluidos por intervención (I)			
Majer, 2024	Majer M, Pasariček L, Brkić H, Davidková M, Navrátil M, Vondráček V, Knežević. Relative efficiency of radiophotoluminescen glass dosimeters in a scanning pencil proton beam. Radiation Physics and Chemistry. 2024;216.	I	Otra intervención

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad (continuación).

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Excluidos por comparador (C)			
Balosso, 2022	Balosso J, Febvey-Combes O, lung A, Lozano H, Alloh AS, Cornu C, et al. A randomized controlled phase III study comparing hadrontherapy with carbon ions versus conventional radiotherapy - including photon and proton therapy - for the treatment of radioresistant tumors: the ETOILE trial. BMC Cancer. 2022;22(1):575.	C	Otro comparador
Excluidos por desenlaces (Outcome, O)			
Ontario Health (Quality)	Proton beam therapy for cancer in children and adults: A health technology assessment. Ontario Health Technology Assessment Series. 2021;21(1):1-142.	O	Otros desenlaces
Bachtiary, 2023	Bachtiary B, Grawehr L, Grillo Ruggieri F, Held U, Weber DC. Financial Toxicity in Swiss Cancer Patients Treated with Proton Therapy: An Observational Cross-Sectional Study on Self-Reported Outcome. Cancers (Basel). 2023;15(23):21.	O	Otros desenlaces
Elnahal, 2013	Elnahal SM, Kerstiens J, Helsper RS, Zietman AL, Johnstone PA. Proton beam therapy and accountable care: the challenges ahead. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(4):e165-72.	O	Otros desenlaces
Kokwaro, 2023	Kokwaro F, Gladli N, Woods A, Holman R. Efficacy of Lan eotide for management of patients with chronic small bowel obstruction receiving palliative home Parenteral Nutrition and patients with non-malignant chronic small bowel obstruction receiving home parenteral nutrition. 2023;57:846-7.	O	Otros desenlaces
Middleton, 2021	Middleton J, Black K, Ghosh S, Eisenstat DD, Patel S. Indirect costs associated with out-of-country referral for proton therapy: a survey of adult and pediatric patients in Alberta, Canada. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):683.	O	Otros desenlaces
Roelofs, 2012	Roelofs E, Engelsman M, Rasch C, Persoon L, Qamhiyeh S, de Ruyscher D, et al. Results of a Multicentric In Silico Clinical Trial (ROCOCO) Comparing Radiotherapy with Photons and Protons for Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2012;7(1):165-76.	O	Otros desenlaces
Smith, 2018	Smith WL, Smith CD, Patel S, Eisenstat DD, Quirk S, Mackenzie M, Olivotto IA. What Conditions Make Proton Beam Therapy Financially Viable in Western Canada? Cureus. 2018;10(11):11.	O	Otros desenlaces
Swanick, 2023	Swanick CW, Shang MH, Erhart K, Cabrera J, Burkavage J, Dvorak T, et al. Advancing the Role of Proton Therapy for Spine Metastases Through Diagnostic Scan-Based Planning. International Journal of Particle Therapy. 2023;10(2):85-93.	O	Otros desenlaces
Excluidos por diseño o tipo de publicación (D)			
American Association for Cancer Research, 2013	Proton therapy appears to be less cost-effective. Cancer Discov. 2013;3(2).	D	Tipo de publicación
Abreha, 2019	Abreha SK. Model-based cost-effectiveness analysis of external beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer: a systematic review. Cost Effectiveness & Resource Allocation. 2019;17(1):10.	D	Tipo de publicación
Allen, 2013	Allen BJ, Bezak E, Marcu LG. Quo vadis radiotherapy? Technological advances and the rising problems in cancer management. BioMed Research International. 2013;2013.	D	Tipo de publicación

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad (continuación).

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Amin, 2014	Amin NP, Sher DJ, Konski AA. Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013. <i>Applied health economics and health policy</i> . 2014;12(4):391-408.	D	Tipo de publicación
Argiris, 2018	Argiris, A, Ferris, R L, Rosenthal, D I, et al. Proton Therapy2018. 109-18 p.	D	Tipo de publicación
Becerra, 2016	Becerra V, Ávila M, Jiménez J, Cortes-Sanabria L, Pardo Y, Garin O, et al. Economic evaluation of treatments for patients with localized prostate cancer in Europe: a systematic review. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2016;16(1):541.	D	Tipo de publicación
Bharathi, 2023	Bharathi RP, Ms A, Kamath A. A Systematic Review of the Economic Burden of Proton Therapy in Head and Neck Cancer. <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp</i> . 2023;24(11):3643-53.	D	Tipo de publicación
Blanchard, 2018	Blanchard P, Gunn GB, Lin A, Foote RL, Lee NY, Frank SJ. Proton Therapy for Head and Neck Cancers. <i>Semin Radiat Oncol</i> . 2018;28(1):53-63.	D	Tipo de publicación
Brenner, 2012	Brenner DJ. Exploring two two-edged swords. <i>Radiat Res</i> . 2012;178(1):7-16.	D	Tipo de publicación
Bryant, 2016	Bryant C, Henderson RH, Hoppe BS, Mendenhall WM, Charles Nichols R, Su Z, et al. Controversies in proton therapy for prostate cancer. <i>Chinese Clinical Oncology</i> . 2016;5(4).	D	Tipo de publicación
Bryant, 2021	Bryant CM, Henderson RH, Nichols RC, Mendenhall WM, Hoppe BS, Vargas CE, et al. Consensus Statement on Proton Therapy for Prostate Cancer. <i>International Journal of Particle Therapy</i> . 2021;8(2):1-16.	D	Tipo de publicación
Chan, 2023	Chan KHY, Hiley C, Counsell N, Farrelly L. Hemi-thoracic irradiation with proton therapy in malignant pleural mesothelioma (HIT-Meso). <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2023;178:S86.	D	Tipo de publicación
Chan, 2016	Chan TY, Tan PW, Tang JI. Proton therapy for early stage prostate cancer: is there a case? <i>Onco Targets Ther</i> . 2016;9:5577-86.	D	Tipo de publicación
Chang, 2016	Chang JY, Jabbour SK, De Ruyscher D, Schild SE, Simone CB, Rengan R, et al. Consensus Statement on Proton Therapy in Early-Stage and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2016;95(1):505-16.	D	Tipo de publicación
Chapman, 2017	Chapman TR, Ermoian RP. Proton therapy for pediatric cancer: Are we ready for prime time? <i>Future Oncology</i> . 2017;13(1):5-8.	D	Tipo de publicación
Chiang, 2021	Chiang JS, Yu NY, Daniels TB, Liu W, Schild SE, Sio TT. Proton beam radiotherapy for patients with early-stage and advanced lung cancer: a narrative review with contemporary clinical recommendations. <i>J Thorac Dis</i> . 2021;13(2):1270-85.	D	Tipo de publicación
Chuong, 2016	Chuong MD, Hallemeier CL, Jabbour SK, Yu J, Badiyan S, Merrell KW, et al. Improving Outcomes for Esophageal Cancer using Proton Beam Therapy. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2016;95(1):488-97.	D	Tipo de publicación
Chuong, 2014	Chuong MD, Mehta MP, Langen K, Regine WF. Is proton beam therapy better than standard radiation therapy? The available evidence points to benefits of proton beam therapy. <i>Clinical advances in hematology & oncology : H&O</i> . 2014;12(12):861-4.	D	Tipo de publicación
DeLaney, 2016	DeLaney TF, Haas RL. Innovative radiotherapy of sarcoma: Proton beam radiation. <i>Eur J Cancer</i> . 2016;62:112-23.	D	Tipo de publicación
Doyen, 2016	Doyen J, Falk AT, Floquet V, Herault J, Hannoun-Levi JM. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2016;43:104-12.	D	Tipo de publicación

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad (continuación).

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Durante, 2019	Durante M, Flanz J. Charged particle beams to cure cancer: Strengths and challenges. <i>Semin Oncol.</i> 2019;46(3):219-25.	D	Tipo de publicación
Durante, 2017	Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: Clinical uses and future perspectives. <i>Nature Reviews Clinical Oncology.</i> 2017;14(8):483-95.	D	Tipo de publicación
García-Fernández, 2023	García-Fernandez GF, Gallego E, Gómez-Ros JM, Vega-Carrillo HR, Guzman-García KA, Cevallos-Robalino LE, et al. Benchmarking of stray neutron fields produced by synchrocyclotrons and synchrotrons in compact protontherapy centers (CPTC) using MCNP6 Monte Carlo code. <i>Appl Radiat Isot.</i> 2023;193.	D	Tipo de publicación
Gondi, 2016	Gondi V, Yock TI, Mehta MP. Proton therapy for paediatric CNS tumours - improving treatment-related outcomes. <i>Nature Reviews Neurology.</i> 2016;12(6):334-45.	D	Tipo de publicación
Gray, 2013	Gray PJ, Efsthathiou JA. Proton Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer-Is the Hype (and the Cost) Justified? <i>Current Urology Reports.</i> 2013;14(3):199-208.	D	Tipo de publicación
Hagino, 2018	Hagino Y, Moriwaki K. Development of An Economic Model to Assess the Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Japan. <i>Value Health.</i> 2018;21(Supplement 2):S15.	D	Tipo de publicación
Haque, 2017	Haque W, Butler EB, Teh BS. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer-a review. <i>Chinese Clinical Oncology.</i> 2017;6(Suppl 2):S10.	D	Tipo de publicación
Heggebo, 2023	Heggebo LC, Borgen IMH, Rylander H, Kiserud C, Nordenmark TH, Hellebust TP, et al. Investigating survival, quality of life and cognition in PROton versus photon therapy for <i>IDH</i>-mutated diffuse grade 2 and 3 GLIomas (PRO-GLIO): a randomised controlled trial in Norway and Sweden. <i>Bmj Open.</i> 2023;13(3).	D	Tipo de publicación
Huang, 2021	Huang D, Frank SJ, Verma V, Thaker NG, Brooks ED, Palmer MB, et al. Cost-Effectiveness Models of Proton Therapy for Head and Neck: Evaluating Quality and Methods to Date. <i>International Journal of Particle Therapy.</i> 2021;8(1):339-53.	D	Tipo de publicación
Husak, 2016	Husak AI, Bridge P. Proton therapy in craniospinal irradiation: a systematic review. <i>Journal of Radiotherapy in Practice.</i> 2016;15(2):196-202.	D	Tipo de publicación
Institute, 2014	Institute for C, Economic R. Proton beam therapy. 2014.	D	Tipo de publicación
Jones, 2020	Jones DA, Smith J, Mei XW, Hawkins MA, Maughan T, van den Heuvel F, et al. A systematic review of health economic evaluations of proton beam therapy for adult cancer: Appraising methodology and quality. <i>Clinical and translational radiation oncology.</i> 2020;20:19-26.	D	Tipo de publicación
Kamran, 2019	Kamran SC, Light JO, Efsthathiou JA. Proton versus photon-based radiation therapy for prostate cancer: emerging evidence and considerations in the era of value-based cancer care. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2019;22(4):509-21.	D	Tipo de publicación
Kao, 2015	Kao WH, Shen YL, Hong JH. What are the potential benefits of using proton therapy in Taiwanese cancer patients. <i>Biomedical Journal.</i> 2015;38(5):391-8.	D	Tipo de publicación
Karube, 2021	Karube M, Nakayama H. Proton therapy for patients with esophageal cancer: History, characteristics, clinical outcome and future direction of proton beam therapy. <i>Global health & medicine.</i> 2021;3(3):149-56.	D	Tipo de publicación

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad (continuación).

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Kavya, 2021	Kavya SG, Reghu R. An overview of high-grade glioma: Current and emerging treatment approaches. <i>Curr Cancer Ther Rev.</i> 2021;17(1):35-48.	D	Tipo de publicación
Kim, 20217	Kim J, Wells C, Khangura S, Alexander C, Mulla S, Farrah K, et al. Proton beam therapy for the treatment of cancer in children and adults: a health technology assessment. 2017.	D	Tipo de publicación
Konsko, 2018	Konski A. Cost effectiveness of prostate cancer radiotherapy. <i>Translational Andrology and Urology.</i> 2018;7(3):371-7.	D	Tipo de publicación
Langendijk, 2018	Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN, van Vulpen M, Reitsma JB, van der Schaaf A, Schuit E. Clinical Trial Strategies to Compare Protons With Photons. <i>Semin Radiat Oncol.</i> 2018;28(2):79-87.	D	Tipo de publicación
Li, 2023	Li CC, Lin YC, Liang JA, Chao KSC, Hsia TC, Chien CR. Health Economic Evaluation of Proton Therapy for Lung Cancer: A Systematic Review. <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2023;20(6).	D	Tipo de publicación
Lievens, 2013	Lievens Y, Pijls-Johannesma M. Health Economic Controversy and Cost-Effectiveness of Proton Therapy. <i>Semin Radiat Oncol.</i> 2013;23(2):134-41.	D	Tipo de publicación
Lukens, 2015	Lukens JN, Lin A, Hahn SM. Proton therapy for head and neck cancer. <i>Curr Opin Oncol.</i> 2015;27(3):165-71.	D	Tipo de publicación
Luo, 2021	Luo W, Ali YF, Liu C, Wang Y, Liu C, Jin X, et al. Particle Therapy for Breast Cancer: Benefits and Challenges. <i>F ont Oncol.</i> 2021;11.	D	Tipo de publicación
Mangan, 2019	Mangan S, Leech M. Proton therapy- the modality of choice for future radiation therapy management of Prostate Cancer? Technical Innovations and Patient Support in Radiation Oncology. 2019;11:1-13.	D	Tipo de publicación
Marc, 2021	Marc L, Fabiano S, Wahl N, Linsenmeier C, Lomax AJ, Unkelbach J. Combined proton-photon treatment for breast cancer. <i>Phys Med Biol.</i> 2021;66(23):16.	D	Tipo de publicación
Martínez-Sánchez, 2022	Martínez-Sánchez M, Hernandez-Monge J, Rangel M, Olivares-Illana V. Retinoblastoma: from discovery to clinical management. <i>FEBS Journal.</i> 2022;289(15):4371-82.	D	Tipo de publicación
Mohamed, 2022	Mohamed N, Lee A, Lee NY. Proton beam radiation therapy treatment for head and neck cancer. <i>Precision Radiation Oncology.</i> 2022;6(1):59-68.	D	Tipo de publicación
Mohan, 2022	Mohan R. A review of proton therapy – Current status and future directions. <i>Precision Radiation Oncology.</i> 2022;6(2):164-76.	D	Tipo de publicación
Mohan, 2017	Mohan R, Grosshans D. Proton therapy - Present and future. <i>Advanced Drug Delivery Reviews.</i> 2017;109:26-44.	D	Tipo de publicación
Monten, 2017	Monten C, Veldeman L, Verhaeghe N, Lievens Y. A systematic review of health economic evaluation in adjuvant breast radiotherapy: Quality counted by numbers. <i>Radiother Oncol.</i> 2017;125(2):186-92.	D	Tipo de publicación
Muralidhar, 2017	Muralidhar V, Nguyen PL. Maximizing resources in the local treatment of prostate cancer: A summary of cost-effectiveness studies. <i>Urol Oncol.</i> 2017;35(2):76-85.	D	Tipo de publicación
Mutter, 2021	Mutter RW, Choi JI, Jimenez RB, Kirova YM, Fagundes M, Haffty BG, et al. Proton Therapy for Breast Cancer: A Consensus Statement From the Particle Therapy Cooperative Group Breast Cancer Subcommittee. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.</i> 2021;111(2):337-59.	D	Tipo de publicación

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad (continuación).

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Newhauser, 2015	Newhauser WD, Zhang R. The physics of proton therapy. <i>Phys Med Biol.</i> 2015;60(8):R155-R209.	D	Tipo de publicación
Ojerholm, 2018	Ojerholm E, Bekelman JE. Finding Value for Protons: The Case of Prostate Cancer? <i>Semin Radiat Oncol.</i> 2018;28(2):131-7.	D	Tipo de publicación
Paganetti, 2021	Paganetti H, Beltran C, Both S, Dong L, Flanz J, Furutani K, et al. Roadmap: proton therapy physics and biology. <i>Phys Med Biol.</i> 2021;66(5):61.	D	Tipo de publicación
Paganetti, 2021	Paganetti H, Grassberger C, Sharp GC. Physics of Particle Beam and Hypofractionated Beam Delivery in NSCLC. <i>Semin Radiat Oncol.</i> 2021;31(2):162-9.	D	Tipo de publicación
Paganetti, 2015	Paganetti H, Zietman A. Why Is Proton Beam Therapy So Controversial? <i>Journal of the American College of Radiology.</i> 2015;12(12 Pt A):1318-9.	D	Tipo de publicación
Parikh-Patel, 2020	Parikh-Patel A, Morris CR, Maguire FB, Daly ME, Kizer KW. A Population-Based Assessment of Proton Beam Therapy Utilization in California. <i>Am J Manag Care.</i> 2020;26(2):E28-E35.	D	Tipo de publicación
Parodi, 2020	Parodi K. Latest developments in in-vivo imaging for proton therapy. <i>Br J Radiol.</i> 2020;93(1107):10.	D	Tipo de publicación
Philippou, 2014	Philippou Y, Hadjipavlou M, Khan S, Ahmed K, Rane A. Localised prostate cancer: clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies. <i>Journal of Clinical Urology.</i> 2014;7(4):239-51.	D	Tipo de publicación
Poon, 2022	Poon DMC, Wu S, Ho L, Cheung KY, Yu B. Proton Therapy for Prostate Cancer: Challenges and Opportunities. <i>Cancers (Ba-sel).</i> 2022;14(4).	D	Tipo de publicación
Qiu, 2021	Qiu B, Men Y, Wang J, Hui Z. Dosimetry, efficacy, safety, and cost-effectiveness of proton therapy for non-small cell lung cancer. <i>Cancers (Basel).</i> 2021;13(18).	D	Tipo de publicación
Reiazi, 2015	Reiazi R, Norozi A, Etedadialabadi M. A Literature Survey on Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy in the Management of Breast Cancer Patients. <i>Iranian journal of cancer prevention.</i> 2015;8(6):e4373.	D	Tipo de publicación
Royce, 2018	Royce TJ, Efsthathiou JA. Proton therapy for prostate cancer: a review of the rationale, evidence, and current state. <i>Urologic oncology: seminars and original investigations.</i> 2018.	D	Tipo de publicación
Russel, 2013	Russell HV, Panchal J, VonVille H, Franzini L, Swint JM. Economic evaluation of pediatric cancer treatment: A systematic literature review. <i>Pediatrics.</i> 2013;131(1):e273-e87.	D	Tipo de publicación
Saini, 2020	Saini G, Shukla R, Sood KS, Shukla SK, Chandra R. Role of proton beam therapy in current day radiation oncology practice. <i>Asian Journal of Oncology.</i> 2020;6(3):97-106.	D	Tipo de publicación
Salama, 2014	Salama JK, Willett CG. Is proton beam therapy better than standard radiation therapy? A paucity of practicality puts photons ahead of protons. <i>Clinical advances in hematology & oncology : H&O.</i> 2014;12(12):861, 5-6, 9.	D	Tipo de publicación
Sas-Korczyńska, 2016	Sas-Korczyńska B, Jakubowicz J, Reinfuss M. Proton radiotherapy for treating the most common carcinomas. <i>Nowotwory.</i> 2016;66(5):396-402.	D	Tipo de publicación

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad (continuación).

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Schippers, 2018	Schippers JM, Lomax A, Garonna A, Parodi K. Can Technological Improvements Reduce the Cost of Proton Radiation Therapy? Semin Radiat Oncol. 2018;28(2):150-9.	D	Tipo de publicación
Schneider, 2022	Schneider T. Technical aspects of proton minibeam radiation therapy: Minibeam generation and delivery. Phys Med. 2022;100:64-71.	D	Tipo de publicación
Schroeck, 2017	Schroeck FR, Jacobs BL, Bhayani SB, Nguyen PL, Penson D, Hu J. Cost of New Technologies in Prostate Cancer Treatment: Systematic Review of Costs and Cost Effectiveness of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy, Intensity-modulated Radio-therapy, and Proton Beam Therapy. Eur Urol. 2017;72(5):712-35.	D	Tipo de publicación
Sit Wai, 2021	Sit Wai L, Izzuna MMG. Proton beam therapy for the treatment of cancer - an update. 2021.	D	Tipo de publicación
Smith, 2021	Smith GL, Shih Y, Frank SJ. Financial Toxicity in Head and Neck Cancer Patients Treated With Proton Therapy. International Journal of Particle Therapy. 2021;8(1):366-73.	D	Tipo de publicación
Spiotto, 2021	Spiotto MT, McGovern SL, Gunn GB, Grosshans D, McAleer MF, Frank SJ, Paulino AC. Proton Radiotherapy to Reduce Late Complications in Childhood Head and Neck Cancers. International Journal of Particle Therapy. 2021;8(1):155-67.	D	Tipo de publicación
Tambas, 2022	Tambas M, van der Laan HP, Steenbakkers RJHM, Doyen J, Timmermann B, Orlandi E, et al. Current practice in proton therapy delivery in adult cancer patients across Europe. Radiother Oncol. 2022;167:7-13.	D	Tipo de publicación
Tang, 2021	Tang C, Lei X, Smith GL, Pan HY, Hoffman KE, Kumar R, et al. Influence of Geography on Prostate Cancer Treatment. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2021;109(5):1286-95.	D	Tipo de publicación
Trotter, 2023	Trotter J, Lin A. Advances in Proton Therapy for the Management of Head and Neck Tumors. Surg Oncol Clin N Am. 2023;32(3):587-98.	D	Tipo de publicación
Verma, 2022	Verma V, Lin SH. Proton beam radiotherapy for esophageal cancer: challenges and opportunities in the modern era. Precision Radiation Oncology. 2022;6(3):257-61.	D	Tipo de publicación
Verma, 2016	Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. Cancer. 2016;122(10):1483-501.	D	Tipo de publicación
Verma, 2016	Verma V, Shah C, Rwigema JC, Solberg T, Zhu X, Simone CB, 2nd. Cost-comparativeness of proton versus photon therapy. Chinese Clinical Oncology. 2016;5(4):56.	D	Tipo de publicación
Verma, 2018	Verma V, Simone CB, Mishra MV. Quality of Life and Patient-Reported Outcomes Following Proton Radiation Therapy: A Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2018;110(4):1-13.	D	Tipo de publicación
Want, 2020	Wang H, Jin C, Fang L, Sun H, Cheng W, Hu S. Health economic evaluation of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Cost effectiveness and resource allocation : C/E. 2020;18(1):1.	D	Tipo de publicación
Wang, 2021	Wang L, Fossati P, Paganetti H, Ma L, Gillison M, Myers JN, et al. The Biological Basis for Enhanced Effects of Proton Radiation Therapy Relative to Photon Radiation Therapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. International Journal of Particle Therapy. 2021;8(1):3-13.	D	Tipo de publicación

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad (continuación).

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Weber, 2018	Weber DC, Habrand JL, Hoppe BS, Hill Kayser C, Laack NN, Langendijk JA, et al. Proton therapy for pediatric malignancies: Fact, figures and costs. A joint consensus statement from the pediatric subcommittee of PTCOG, PROS and EPTN. <i>Radiother Oncol.</i> 2018;128(1):44-55.	D	Tipo de publicación
Weber, 2020	Weber DC, Langendijk JA, Grau C, Thariat J. Proton therapy and the European Particle Therapy Network: The past, present and future. <i>Cancer Radiother.</i> 2020;24(6-7):687-90.	D	Tipo de publicación
Weil, 2022	Weil CR, Lew FH, Williams VM, Burt LM, Ermoian RP, Poppe MM. Patterns of Care and Utilization Disparities in Proton Radiation Therapy for Pediatric Central Nervous System Malignancies. <i>Advances in Radiation Oncology.</i> 2022;7(6):8.	D	Tipo de publicación
Wisdom, 2023	Wisdom AJ, Yeap BY, Michalski JM, Zietman AL, Baumann BC, Christodouleas JP, et al. Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life (PARTIQoL): a Phase III Randomized Clinical Trial of Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer. <i>International journal of radiation oncology biology physics.</i> 2023;117(2):e450.	D	Tipo de publicación
Wy, 2021	Wu YY, Fan KH. Proton therapy for prostate cancer: current state and future perspectives. <i>The British journal of radiology.</i> 2021;20210670.	D	Tipo de publicación
Xia, 2022	Xia Z, Wang J, Xia J, Wang M, Cheng Z. Inequality in Accessibility of Proton Therapy for Cancers and Its Economic Determinants: A Cross-Sectional Study. <i>Front Oncol.</i> 2022;12.	D	Tipo de publicación
Yan, 2023	Yan S, Ngoma TA, Ngwa W, Bortfeld TR. Global democratisation of proton radiotherapy. <i>The Lancet Oncology.</i> 2023;24(6):e245-e54.	D	Tipo de publicación
Yuan, 2019	Yuan TZ, Zhan ZJ, Qian CN. New frontiers in proton therapy: applications in cancers. <i>Cancer Commun.</i> 2019;39(1):7.	D	Tipo de publicación
Zhang, 2018	Zhang M, Zou W, Teo BKK. Image guidance in proton therapy for lung cancer. <i>Translational Lung Cancer Research.</i> 2018;7(2):160-70.	D	Tipo de publicación
Zientara, 2022	Zientara N, Giles E, Le H, Short M. A scoping review of patient selection methods for proton therapy. <i>Journal of Medical Radiation Sciences.</i> 2022;69(1):108-21.	D	Tipo de publicación
Lertbutsayanu-kul, 2022	Lertbutsayanukul C, Kitpanit S, Kannarunimit D, Chakkabat C, Oonsiri S, Thephamongkhon K, et al. High-dose Intensity-modulated proton therapy versus Standard-dose Intensity-modulated Radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma (HI-SIRI): study protocol for a randomized controlled clinical trial. <i>Trials.</i> 2022;23(1):11.	D	Protocolo
Main, 2016	Main C, Dandapani M, Pritchard M, Dodds R, Stevens SP, Thorp N, et al. The effectiveness and safety of proton beam radiation therapy in children with malignant central nervous system (CNS) tumours: protocol for a systematic review. <i>Systematic Reviews.</i> 2016;5:7.	D	Protocolo
NCT03801876	Nct. Comparing Proton Therapy to Photon Radiation Therapy for Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03801876 . 2019.	D	Protocolo
Bush, 2023	Bush DA, Volk M, Smith JC, Reeves ME, Sanghvi S, Slater JD, deVera M. Proton beam radiotherapy versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of a randomized clinical trial. <i>Cancer.</i> 2023;129(22):3554-63.	D	Otro diseño

Tabla 55. Referencias excluidas de la evaluación del coste-efectividad (continuación).

Autor - Año	Referencia completa	PICO	Razón de exclusión
Gaito, 2023	Gaito S, Aznar MC, Burnet NG, Crellin A, France A, Indelicato D, et al. Assessing Equity of Access to Proton Beam Therapy: A Literature Review. Clin Oncol. 2023;35(9):E528-E36.	D	Otro diseño
Khong, 2023	Khong J, Tee H, Gorayski P, Le H, Penniment M, Jessop S, et al. Proton beam therapy in paediatric cancer: Anticipating the opening of the Australian Bragg Centre for Proton Therapy and Research. J Med Imaging Radiat Oncol. 2023;25:25.	D	Otro diseño
Lubas, 2023	Lubas MJ, Santos PMG, Yerramilli D, Simone CB. Proton therapy in the palliative setting. Annals of palliative medicine. 2023.	D	Otro diseño
Excluidos por otros motivos (Otros)			
Verkooijen, 2021	Verkooijen HM. Proton therapy and the importance of RCT. Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165.	Otros	Idioma
Lundkvist, 2005	Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacson U, Jönsson B, Glimelius B. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2005;75(2):179-85.	Otros	Fecha
Lundkvist, 2005	Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2005;44(8):850-61.	Otros	Fecha
Roche, 1995	Roche B, Metral P, Charvet-Protat S, Fleurette F. Clinical and economic evaluation of the therapeutic use of cyclotrons in oncology. 1995.	Otros	Fecha

ANEXO 4. Tabla de características de los estudios incluidos en los dominios de seguridad y eficacia/efectividad clínicas

1. Cabeza y cuello

Cáncer de cavidad oral y faríngeo población pediátrica

Tabla 56. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Grant, 2015 (38)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer de glándulas salivales parotídea y submaxilar primarios Finalidad adyuvante	Pacientes tratados entre el 1996 y el 2014. Seguimiento, mediana (rango): 35 meses (2 meses - 18 años); 8 años grupo IMRT fotones/electrones vs. 8 meses grupo PT.	Edad, mediana años (rango): IMRT: 15 (7-18) PT: 13 (6-18) Estadio tumor, clasificació T, n (%) : IMRT: T1-T2: 9 (82 %), T3-T4: 0 (0 %), Tx: 2 (18 %). PT: T1-T2: 10 (77 %), T3-T4: 3 (23 %), Tx: 0 (0 %). La mayoría de los pacientes en ambos grupos pertenecían al grupo N0 (n=7, 64 % y n=10, 77 %, en grupo control y PT, respectivamente). Sexo, n (%) niñas: IMRT: 6 (55 %) PT: 7 (54 %)	PT de dispersión pasiva, n=8 o IMPT, n=5 Dosis prescrita, mediana (rango): 60 Gy (54-66) en 30 fracciones.	Terapia con haz de electrones, n=8 y/o IMRT, n=3 Dosis prescrita, mediana (rango): 60 Gy (54-66) en 30 fracciones.	Primarios: Toxicidad aguda Dosimetría. Además: Mortalidad Progresión

EE. UU.: Estados Unidos; IMPT: radioterapia de protones de intensidad modulada; IMRT: radioterapia de fotones de intensidad modulada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia

Cáncer de cavidad oral y faríngeo población adulta

Tabla 57. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, estado HPV p16, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC con emparejamiento entre grupos							
Yoon, 2021 (39)	OC retrospectivo Corea	Cáncer orofaríngeo Tratamiento definitivo	Pacientes tratados entre enero de 2016 y diciembre de 2019. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 24,7 meses (rango 4,9-54,8).	La mediana de edad en la población emparejada fue de 58 años. Todos los pacientes estaban en los estadios III y IV (AJCC séptima edición), mayoritariamente en el IV, n=31 (86,1 %) y n=32 (88,9 %), respectivamente en el grupo control e intervención. Sexo (n y % de mujeres): 5 (13,9 %) en el grupo intervención n=1 (2,8 %) en el comparador.	Combinación IMRT + IMPT Con terapia sistémica concurrente n=67 población inicial n=36 emparejados Las dosis para los pacientes con volumen tumoral macroscópico, volumen clínico de tratamiento de alto riesgo y de bajo riesgo fueron, respectivamente, 66-68 Gy, 60 Gy y 36 Gy en 30 fracciones hasta enero de 2018 y 67,2 Gy, 56 Gy y 32-36 Gy en 28 fracciones a partir de febrero de 2018.	IMRT Con terapia sistémica concurrente n=81 población inicial n=36 emparejados La dosis fue la misma que en el grupo intervención.	SG, SLP y toxicidad aguda
Blanchard, 2016 (40)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer orofaríngeo Tratamiento curativo	Pacientes tratados entre 2010 y 2014. El tiempo de seguimiento medio fue de 32 meses (rango 2-55). Para IMPT 29 (8-49) y para IMRT 33 (2-55).	Edad, media (rango): 61 años (37-84) para IMPT y 55,5 años (34-78) para IMRT. Estadio tumor: 80 % pacientes T1-T2; 80 % pacientes N2-N3 Marcador p16, n (%), IMPT vs. IMRT: Positivo: 44 (88 %) vs. 87 (87 %); negativo: 1 (2 %) vs. 2 (2 %); desconocido: 5 (10 %) vs. 11 (11 %) Sexo, n (%) hombres: IMPT 42 (84 %); IMRT 86 (86 %)	IMPT, n=50 A los tumores macroscópicos se les prescribió una dosis de 66 Gy para enfermedades de pequeño volumen y 70 Gy para las enfermedades más avanzadas, mientras que las regiones electivas recibieron entre 54y 63 Gy.	IMRT, n=100 Misma dosis que para la intervención	SG, SLP, control locorregional, toxicidad aguda y tardía

Tabla 57. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, estado HPV p16, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Bagley, 2020 (41)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer orofaríngeo recurrente (n=40) o segundo tumor primario (n=29) Tratamiento curativo	Pacientes tratados entre 1999 y 2019. No hay información del seguimiento, pero las variables de supervivencia se midieron al año y a los dos años.	Edad, mediana (rango): 65 años (27-84). Estadio del tumor: NR Estado VPH, n (%) : positivo: 13 (19) negativo: 15 (22) desconocido: 41 (59) Sexo, % mujeres: 16 %	PT de dispersión pasiva, n=3 o IMPT, n=11 Dosis, mediana (rango): terapia inicial: 68 Gy (45-75). reirradiación: 66 Gy (RBE) (34-70) en 33 fracciones (17-35).	IMRT, n=40 o SBRT, n=15 Dosis, mediana (rango): Grupo IMRT: terapia inicial de 66 Gy (45-75) y reirradiación de 66 Gy (50-70) en 33 fracciones (25-44). Grupo SBRT: terapia inicial de 70 Gy (60-72) y reirradiación de 45 Gy (40-45) en 5 fracciones (5-5).	Control local, control locorregional, SLP, supervivencia libre de metástasis a distancia, SG y toxicidad aguda y tardía.
Manzar, 2020 (42)	OC retrospectivo EE. UU	Cáncer orofaríngeo Tratamiento adyuvante (para tumores pequeños, 54,8 % de pacientes) o definitivo (tumor es inoperables o irresecables, 45,2 % de pacientes)	Pacientes tratados entre 2013 y 2018. Seguimiento, mediana: 30 meses para el grupo VMAT y 12 meses para IMPT.	Edad, mediana (rango): 61 años (40-88). Estadio tumor según clasificación AJCC (7. edición): X 1,3 %, I 1 %, II 2,3 %, III 7,5 %, IVA 80.3 %, IVB 5,6 %, IVC 2 %. Estado VPH o p16, n (%) : positivo: 258 (84,6) negativo: 27 (8,9) desconocido: 20 (6,6). Sexo (% mujeres): 12,5 %	IMPT, n = 46 El 41,3 % de los pacientes (n=19) recibieron 60-66 Gy en 30-33 fracciones, mientras que el 58,7 % (n=27) tuvieron una dosis de 70 Gy en 35 fracciones.	VMAT, n = 259 El 57,1 % de los pacientes (n=148) recibieron 60-66 Gy en 30-33 fracciones, mientras que el 42,9 % tuvieron una dosis de 70 Gy en 35 fracciones.	Toxicidad aguda, calidad de vida y SG.

Tabla 57. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, estado HPV p16, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Romesser, 2016 (43)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer de glándula salivar o metástasis de carcinoma cutáneo de células escamosas en glándulas salivales mayores. Tratamiento adyuvante (para tumores resecables) o definitivo (tumo es inoperables o irresecables)	Pacientes tratados entre enero del 2011 y marzo del 2014. Seguimiento, mediana (RIC): 8,7 meses (4,1- 17,6); grupo PT 4,7 meses (1,6-7,9), grupo IMRT 16,1 meses (8,7-24,4).	Edad, mediana (RIC): 60,9 años (50,1-74,0). No se reportó ni el estadio del tumor, el estado del marcador del VPH ni el sexo.	PT (no específica), n=1 Dosis, mediana (RIC): 66 Gy (RBE) [61,2-66 Gy (RBE)]	IMRT, n=23 Dosis, mediana (RIC): 66 Gy (RBE) (66-66)	Toxicidad aguda, control locorregional, metástasis distantes y SG
Youssef, 2022 (44)	OC retrospectivo EE. UU	Cáncer orofaríngeo Tratamiento curativo	Pacientes tratados entre 2018 y 2022. Seguimiento, mediana (RIC): 26 meses (17-36)	Edad, mediana (RIC): 64 años (58-71). Estadio tumor según clasificación T y N (%) Grupo IMPT vs. IMRT: T1: 17 % y 21 %, T2: 41 % y 46 %, T3: 29 % y 20 % y T4: 12 % y 13 %. N0: 17 % y 7 %, N1: 5 % y 15 %, N2A: 9 % en los dos, N2B: 41 % y 44 %, N2C: 28 y 21 % y N3: 0 y 3 %. La mayoría de los pacientes (n=272, 93 %) tenían enfermedad positiva para VPH-p16 (98 % de los tratados con IMPT frente al 92 % de los tratados con IMRT). Sexo, % mujeres: 13 %	IMPT, n=58 Dosis, mediana (RIC): 70 GyE (66-78)	IMRT, n=234 Dosis, mediana (RIC): 70 GyE (64-76)	EA agudos y crónicos, ocurrencia locorregional, SLP y supervivencia general.

Tabla 57. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, estado HPV p16, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Sharma, 2018 (45)	OC prospectivo EE. UU	Carcinoma orofaríngeo de células escamosas Tratamiento adyuvante	Pacientes tratados entre abril de 2013 y abril de 2015. El seguimiento fue a los 3, 6 y 12 meses postradiación.	Edad, promedio: PT: 60 años, VMAT: 50 años Estadio, % en grupo PT vs. VMAT: Estadio I-III: 13 vs. 15 % Estadio IVA: 87 vs. 85 %. T1, T2, Tis: 90 vs. 97 %. N1-N2b: 94 vs. 88 %. Estado marcador VPH: NR Sexo, n (%) de mujeres: PT: 4 (13 %) VMAT: 6 (18 %)	PT con haz de barrido, n=31 La dosis mediana fue de 61,7 Gy.	VMAT, n=33 La dosis mediana fue de 62,6 Gy.	Calidad de vida

Tabla 57. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, estado HPV p16, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Sio, 2016 (46)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer orofaríngeo Tratamiento definitivo	Pacientes tratados desde 2006 a 2015. Seguimiento: IMPT: 7,7 meses (percentil 25-75: 3,97-22,7) IMRT: 2,68 meses (percentil 25-75: 0,30-10,27)	Edad (DE) IMPT: 59,1 (10,2) años; IMRT: 58,2 (9,9) Estadio tumor: IMPT: 88,6 % T1/T2; 11,4 % T3/T4 N0-2a: 42,9 % N2b-3: 57,1 % TNM I: 2,9 % TNM II: 2,9 % TNM III: 25,7 % TNM IVA-B: 68,6 % IMRT: 60,9 % T1/T2; 37,9 % T3/T4 N0-2a: 26,1 % N2b-3: 73,9 % TNM I: 2,2 % TNM II: 4,4 % TNM III: 15,2 % TNM IVA-B: 78,3 % Estado HPV p16 (IMPT vs. IMRT), n (%) : Positivo: 26 (74,3) vs. 6 (13,0) Negativo: 2 (5,7) 2 (4,4) Desconocido: 7 (20,0) vs. 38 (82,6) Sexo (% hombres): IMPT: 85,7 IMRT: 91,3	IMPT, n=35 pacientes consecutivos 74,3 % con QT concurrente Dosis radiación, media (DE): IMPT: 67,9 (4,1) IMRT: 69,3 (2,4)	IMRT, n=46 23,9 % con QT concurrente	Síntomas reportados por el paciente medidos a través del cuestionario MDASI- HN

Tabla 57. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, estado HPV p16, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Zhang, 2017 (47)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer orofaríngeo (en base de la lengua, amígdala y otras localizaciones) Tratamiento definitiv	Pacientes tratados entre enero 2011 y junio 2014 Seguimiento (mediana): IMPT: 34,6 meses; IMRT: 33,8 meses	Edad (%) : IMPT ≤60: 44,0; >60: 56,0 IMRT: ≤60: 56,4; >60 43,6 Estadio (%) : IMPT: T1-2: 80 T3-4: 20 N0-1: 20 N2-3: 80 IMRT: T1-2: 65,0 T3-4: 35,0 N0-1: 17,2 N2-3: 82,8 Marcador VPH, % IMRT vs. IMPT: Positivo: 68,2 vs. 70,0 Negativo: 14,0 vs. 8,0 No claro o no detectado: 17,8 vs. 22,0 Sexo (% mujeres): IMPT: 16,0 IMRT: 13,5	IMPT, n=50 Dosis en pacientes con QT concurrente: dosis prescrita al tumor (clinical target volume, CTV1): 70 Gy en 33 fracciones de 2,12 Gy por fracción; la dosis al CTV2 fue de 63 Gy en fracciones de 1,9 Gy; y la dosis al CTV3 fue de 57 Gy en fracciones de 1,7 Gy. Dosis en pacientes que recibieron únicamente RT: CTV1 66 Gy en 30 fracciones de 2,2 Gy cada una; CTV2 60 Gy en fracciones de 2,0 Gy; y CTV3 54 Gy en fracciones de 1,8 Gy.	IMRT, n=534 Dosis, ver información grupo PT	Tasas de osteorradionecrosis Dosis mandibulares

AJCC: American Joint Committee on Cancer; EA: efectos adversos; EE. UU.: Estados Unidos; HPV: virus del papiloma humano; IMPT: radioterapia de protones de intensidad modulada; IMRT: radioterapia de fotones de intensidad modulada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RBE: efectividad biológica relativa, por sus siglas en inglés; RIC: rango intercuartilico; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; VMAT: terapia de arco modulada volumétrica.

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales población adulta

Tabla 58. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC con emparejamiento entre grupos							
Chou, 2021 (48)	OC retrospectivo Taiwán	Cáncer nasofaríngeo Finalidad: NR	Pacientes tratados entre 2016 y 2018 (grupo IMPT) y entre 2014 y 2018 (grupo VMAT) Tiempo de seguimiento, mediana (RIC): 24,1 meses (18,2-34,3) y 42,2 meses (18,1-62,6) para PT y VMAT, respectivamente.	Edad, mediana (RIC): 47,6 años (22,6-79,2) grupo PT; 50,1 años (27,3-79,2) grupo VMAT. Estadio tumor (grupo IMPT vs. VMAT): T1: 40 % y 43,8 % T2: 13,8 % y 12,5 % T3: 23,8 % y 17,5 % T4: 22,5 % y 26,3 % N0: 16,3 % y 20 % N1: 48,8 % y 46,3 % N2: 18,8 % y 16,3 % N3: 16,3 % y 17,5 % Clasificación AJCC (8. edición): I: 10 % y 11,3 % II: 26,3 % (ambos) III: 23,8 % y 20 % IV: 40 % y 42,6 % Sexo, % mujeres (IMPT vs. VMAT): 20 vs. 12 %	IMPT, n=80 Dosis de radiación prescrita: El volumen del tumor clínico de alto riesgo (CTV6996) se definió como una enfermedad macroscópica más un margen de 3 a 5 mm, y la dosis prescrita fue de 69,96 Gy (RBE) dado en 2,12 Gy o Gy (RBE) fracciones. Se asumió un valor de RBE de 1,1 para los protones. La región subclínica de alto riesgo (CTV5940) incluyó 59,4 Gy en 33 fracciones (1,8 Gy/fracción). Un volumen de tumor clínico de bajo riesgo (CTV5412) incluyó 54,12 Gy en 33 fracciones (1,64 Gy/fracción) para N0 y/o cuello bajo (nivel IV y V).	VMAT, n=80 Dosis prescrita: definida igual que en el grupo comparador, a excepción de la dosis prescrita para CTV6996 que fue de 69,96 Gy.	SLP, SG, toxicidad aguda. También estudian la inserción de tubo nasogástrico y la pérdida de peso.

Tabla 58. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Wu 2022 (49)	OC retrospectivo Taiwán	Carcinoma de nasofaringe Finalidad: NR	Pacientes tratados entre 2014 y 2018 Seguimiento de un mínimo de 2 años	Edad, promedio $\pm$ DE: 48,28 $\pm$ 13,38 grupo PT, y 50,31 $\pm$ 10,36 grupo VMAT Estadio tumoral I 11,3 %, II 32,1 %, III 18,9 %, IV 37,7 % grupo PT, y I 29,3 %, II 29,6 %, III 24,1 %, IV 37 % grupo VMAT. Estadio T1 41,5 %, T2 15,1 %, T3 24,5 %, T4 18,9 % grupo PT, y T1 46,3 %, T2 11,1 %, T3 20,4 %, T4 22,2 % grupo VMAT. Estadio N0 18,9 %, N1 54,7 %, N2 9,4 %, N3 17 % grupo PT, y N0 18,5 %, N1 44,4 %, N2 18,5 %, N3 18,5 % grupo VMAT Sexo, % mujeres grupo PT vs. VMAT: 26,4 % vs. 16,6 %	IMPT, n=53 Dosis de radiación dependiente del tamaño del tumor, de 69,69 Gy RBE, con fracciones de 2,12 Gy RBE, hasta 54,12 Gy, con fracciones de 1,64 Gy RBE	VMAT, n=54 Dosis de radiación dependiente del tamaño del tumor, de 69,69 Gy, con fracciones de 2,12 Gy, hasta 54,12 Gy, con fracciones de 1,64 Gy	Toxicidad aguda y crónica

Tabla 58. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Li, 2021 (50)	OC retrospectivo (con emparejamiento entre grupos para el análisis de supervivencia) EE. UU	Carcinoma nasofaríngeo no metastásico Finalidad curativa	Pacientes tratados entre enero del 2016 a diciembre del 2019. Seguimiento, mediana (RIC) cohorte entera vs. IMPT vs. IMRT: 30,3 (17,9-41,5) meses, 18,7 (13,5-30) y 37 (26-44) meses.	Edad, mediana (RIC) IMPT vs. IMRT: 45,9 (42-59,6) años y 49,5 (42,6-60,9) años. Distribución grupo T, PT vs. RT: T1: 25 % y 42,9 % T2: 10,7 % y 16,3 % T3: 32,1 % y 28,6 % T4: 28,6 % y 12,2 % Para el grupo N, PT vs. RT: N0: 25 % y 10,2 % N1: 35,7 % y 46,9 % N2: 35,7 % y 36,7 % N3: 3,6 % y 6,1 % Según clasificación AJCC (8. edición), PT vs. RT: I: 14,3 % y 6,1 % II: 14,3 % y 26,5 % III: 39,3 % y 51 % IVA: 32,1 % y 16,3 % Sexo, % mujeres PT vs. RT: 32,1 vs. 32,7 %	IMPT, n=28 Dosis, mediana (RIC): 70,0 Gy (69,96-70,0)	IMRT, n=49 Dosis, mediana (RIC): 69,96 Gy (69,96-69,96)	EA agudos, EA crónicos, SG, SLP, fallo locorregional y supervivencia libre de fallo locorregional.

Tabla 58. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Alterio, 2020 (51)	OC retrospectivo comparado con cohorte histórica Italia	Cáncer nasofaríngeo localmente avanzado. Finalidad curativa, como <i>boost</i> .	Pacientes tratados entre junio del 2012 y noviembre del 2017. Seguimiento: cada 3 meses los tres primeros años, cada 4-6 meses los siguientes 3 años y una vez al año después de 5 años de finalización de tratamiento.	Edad, mediana: grupo PT 49 años (rango 18 a 73), grupo IMRT 54 años (rango 35 a 76). Estadio tumor: cT3-T4 (cN0-N3, cM0). Estadio III o IVA, según clasificación AJC 7.ª edición. Sexo: NR	IMRT con boost de PT, n=27 Dosis: IMRT hasta 54-60 Gy seguida de refuerzo de PT de hasta 70-74 Gy (RBE). Pudo combinarse con QT concurrente	IMRT, n=17 Dosis, mediana: 70 Gy (rango 68 a 70). Pudo combinarse con QT concurrente	SLP local, SLP, toxicidad aguda y toxicidad tardía
McDonald 2016 (52)	OC retrospectivo comparativo EE. UU.	Cáncer primario nasofaríngeo, de cavidad nasal o senos paranasales. Finalidad definitivo o adyuvante	Pacientes tratados entre 2010 y 2014. Seguimiento: al mes y a los tres meses del tratamiento de radiación.	Edad, mediana: PT: 46,7 (rango 16 a 71) RT: 54,1 (rango 22 a 77) Estadio T: PT: T4: 78,6 %, T3: 14,3 %, T2: 7,1 %, T1: 0 %. RT: T4: 50 %, T3: 30,8 %, T2: 15,4 %, T1: 3,8 % Estadio N: PT: N0: 71,4 %, N1: 7,1 %, N2: 21,4 %. RT: N0: 38,5 %, N1: 19,2 %, N2: 42,3 %. Sexo, n (%) de mujeres; PT: 3 (21,4 %) RT: 12 (46,2 %)	PT sin específica , n=14 Dosis mediana en el tumor primario: 71,4 (rango 63 a 75,6) Gy (RBE)	IMRT, n=26 Dosis mediana en el tumor primario: 71,8 (rango 66 a 76,4) Gy	Toxicidad aguda (dependencia de la sonda gástrica, dosis de morfina y pérdida de peso).

AJCC: American Joint Committee on Cancer; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; EE. UU.: Estados Unidos; HPV: virus del papiloma humano; IMPT: radioterapia de protones de intensidad modulada; IMRT: radioterapia de fotones de intensidad modulada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RBE: efectividad biológica relativa, por sus siglas en inglés; RIC: rango intercuartílico; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; VMAT: terapia de arco modulada volumétrica.

2. Sistema nervioso central

Gliomas, glioblastomas y gliosarcomas población adulta

Tabla 59. Características de los estudios incluidos sobre gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño ECA							
Brown, 2021 (53)	ECA fase II EE. UU.	Glioblastoma o gliosarcoma (grado IV según clasificación OMS) Finalidad curativa	El periodo de reclutamiento fue de junio del 2013 a marzo del 2016. Tiempo de seguimiento, mediana (rango): 48,7 (7,1-66,7) meses.	Edad promedio $\pm$ DE en el diagnóstico: 52,1 $\pm$ 13,9 años (grupo RT); 55,2 $\pm$ 11 años (grupo PT). Estadio tumor: grado IV. Sexo, % mujeres: 48,8 % (grupo RT); 42,3 % (PT).	IMPT o PT de dispersión pasiva, aleatorizados n=42, recibieron PT, n=26 Dosis: definida en función del volumen del tumor: - PTV60 (volumen tumoral macroscópico + 3-5 mm): 60 Gy en 30 fracciones. - PTV50 (volumen blanco clínico + 3-5 mm): 50 Gy en 30 fracciones.	IMRT, aleatorizados n=48, recibieron IMRT n=40 Dosis definid del mismo modo que en el grupo intervención.	Desenlace principal: Tiempo hasta fallo cognitivo. Desenlaces secundarios: toxicidad aguda, SG, SLP y calidad de vida.
Diseño OC con emparejamiento entre grupos							
Adeberg, 2017 (54)	OC retrospectivo Alemania	Glioma de alto grado Finalidad curativa	Pacientes tratados entre octubre 2011-octubre 2015 Seguimiento (mediana): 15 meses	Edad, promedio (rango): RT fotones: 57,9 (21,6– 77,9); RT con boost de protones: 57,9 (20,0–77,0) Estadio tumor: NR Sexo (% mujeres): RT fotones: 42,4; RT con boost de protones: 36,4	Boost de protones tras quimiorradiación con fotones, n=66 RT de fotones a dosis 50.0 Gy (50.0–50.4 Gy) en fracciones de 2.0 Gy (1.8–2.0 Gy) + boost de PT a 10 Gy (RBE) en fracciones de 2.0 Gy (RBE)	RT con fotones, n=66 60.0 Gy (59.4–60.0 Gy) en fracciones de 2.0 Gy (1.8–2.0 Gy)	SG, SLP, EA agudos, pseudoprogresión

Tabla 59. Características de los estudios incluidos sobre gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Matsuda, 2023 (55)	OC retrospectivo Japón	Glioblastoma Finalidad adyuvante (postoperatoria)	Pacientes tratados con radiación entre enero 2010 y junio 2020 Seguimiento: NR, pero se calcula supervivencia hasta 139 meses.	Edad (años), promedio (DE): PT: 57,6 (12,3); RT fotones: 54,3 (14,3) Estadio del tumor: NR Sexo (% mujeres): PT: 42,3 RT fotones: 26,9	PT con haz de barrido de alta dosis, n=26 (tras emparejamiento) 96.6 Gy (RBE) en 56 fracciones Se combinó con cirugía previa y QT	RT de fotones, n=26 (tras emparejamiento) 60 Gy en 30 fracciones (2.0 Gy, 5 veces a la semana) Se combinó con cirugía previa y QT	SG, SLP, toxicidad (supervivencia libre de necrosis)
Jhaveri, 2018 (56)	OC retrospectivo EE. UU.	Gliomas grado I-IV Finalidad curativa	Pacientes tratados entre los años 2004 y 2013 Seguimiento (mediana): 62,1 meses (62,3 para RT de fotones y 50,3 para PT)	Edad al diagnóstico: PT: 49,4 (14,51) RT fotones: 49,4 (0,88) Estadio del tumor: bajo grado: 26,69; alto grado: 73,31 Sexo (% mujeres): 40,43	PT con haz de barrido Tras emparejamiento: n=161 Común para ambos grupos: Pudo combinarse con cirugía y QT. Dosis mediana total: 60 Gy	RT de fotones (IMRT, 3D-CRT, otras) Tras emparejamiento: n=161 Dosis: ver grupo PT.	SG

Diseño OC sin emparejamiento entre grupos

Ritterbusch, 2021 (57)	Estudio OC retrospectivo EE. UU.	Oligodendroglioma o astrocitoma de grado II o III Finalidad: NR	Pacientes tratados entre 2014-2019 Seguimiento: NR, pero se menciona seguimiento hasta los 57 meses.	Edad promedio (años): PT: 46,7 RT fotones: 47,7 Estadio del tumor: PT: grado II OMS, n=21; grado III, n=36 RT fotones: grado II, n=12; grado III, n=31 Sexo (% mujeres): PT: 49 % RT fotones: 40 %	PT (escaneo uniforme o escaneo de haz de lápiz), n=57 Dosis y fracciones: mediana 53,92 Gy (RBE), rango 41,96-59,99 Combinado con QT	RT de fotones, n=43 Dosis y fracciones: NR Combinado con QT	SG, pseudoprogresión con PT

3D-CRT: radioterapia conformada tridimensional; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; ECA: estudio controlado aleatorizado; EE. UU.: Estados Unidos; IMPT: radioterapia de protones de intensidad modulada; IMRT: radioterapia de fotones de intensidad modulada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; OMS: Organización Mundial de la Salud; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RBE: efectividad biológica relativa, por sus siglas en inglés; RIC: rango intercuartílico; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Meduloblastoma población adulta

Tabla 60. Características de los estudios incluidos sobre meduloblastoma en población adulta en población adulta

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Brown, 2013 (58)	OC retrospectivo EE. UU.	Meduloblastoma Finalidad adyuvante	Pacientes tratados del 2003 al 2011. Seguimiento, mediana (rango): 26,3 meses (11 a 63) en el grupo PT; 57,1 meses (4 a 103) para el grupo RT.	Edad, mediana (rango): 29,9 (16,9-49,9) para PT, 32,7 (16,6-60,4) para RT. Estadio tumor: NR Sexo, % mujeres: 26 % grupo PT; 43 % grupo comparador	PT craneoespinal, n=19 Dosis prescrita, n (%) : • 23,4-26 Gy: 6 (32 %) • 30 Gy: 4 (21 %) • 36-40 Gy: 9 (47 %)	RT basada en fotones craneoespinal, n=21 Dosis prescrita, n (%) : • 23,4-26 Gy:4 (19 %) • 30 Gy: 8 (38 %) • 36-40 Gy: 9 (43 %)	SG, SLP y toxicidad hematológica.
EE. UU.: Estados Unidos; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.							

Neuroma acústico o schwannoma vestibular población adulta

Tabla 61. Características de los estudios incluidos sobre neuroma acústico o schwannoma vestibular población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Kuchler, 2022 (59)	OC prospectivo retrospectivo Alemania	Neuroma acústico o schwannoma vestibular Finalidad: NR	Pacientes tratados de 2007 al 2019. Tiempo de seguimiento, mediana (RIC): 38 meses (21-78).	Edad, mediana (RIC): RT estereotáctica o hipofraccionada: 59 (52-72) años RT fraccionada: 58 (44-49) años PT: 56 (40-66) años Estadio tumor, según su grado de extensión (escala Hannover Vestibular schwannoma), RT vs. PT: T1: 28,8 % y 0 % T2: 28 % y 4 % T3a: 11,4 % y 0 % T3b: 14,4 % y 16 % T4a: 16,5 % y 80 % T4b: 0,4 % y 0 % Sexo, % mujeres: RT fotones: 50 % PT: 52 %	PT fraccionada, n=25 Dosis, mediana (RIC): 54 Gy (54–57.6 Gy) usando dosis medias de 1.8 Gy (RBE) [1.8–2.0 Gy (RBE)], con una mediana de fracciones de 30 (27–32).	Radiocirugía estereotáctica, RT estereotáctica hipofraccionada (n=149) y RT fraccionada (n=87) n= 236 Dosis mediana prescrita: RT estereotáctica: 12 Gy. De ellos, el 80,5 % se trató a los de fracción única usando una mediana de dosis marginal de 12 Gy (RIC: 12-12 Gy). RT fraccionada: 57,6 Gy (RIC: 57,0–57,6 Gy), que se aplicó en dosis de 1,8 Gy, excepto en un caso de 2 Gy. Por tanto, la mediana fue de 32 fracciones.	Control local, calidad de vida y sintomatología.
NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RBE: efectividad biológica relativa, por sus siglas en inglés; RIC: rango intercuartílico; RT: radioterapia.							

Metástasis leptomeníngea cerebral población adulta

Tabla 62. Características de los estudios incluidos sobre metástasis leptomeníngea en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño ECA							
Yang, 2022 (60)	ECA EE. UU	Metástasis leptomeníngea de origen CPCNP y cáncer de mama Finalidad paliativa	El periodo de estudio fue del 16 de abril de 2020 al 11 de octubre del 2021. La mediana de duración del seguimiento fue 9,3 meses (95 % IC, 7,8 a 17,6 meses; rango, 0-18,9 meses).	Edad, mediana (rango) en el reclutamiento: 57 (37-79) años, en el grupo de PT, y 61 (31-75) años en el grupo de RT. Estadio del tumor: NR, pero todos son metástasis. Sexo, % mujeres: se reclutaron 81 % mujeres en el grupo PT, y 86 % mujeres en el grupo RT.	PT hipofraccionada por haz en lápiz, n=42 La dosis fue de 3 Gy x 10 fracciones.	RT basada en fotones (no específica), n=2 La dosis fue de 3 Gy x 10 fracciones.	Desenlace principal: SLP SNC. Desenlaces secundarios: SG, EA relacionados con el tratamiento.
CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas; EA: efectos adversos; ECA: estudio controlado aleatorizado; EE. UU.: Estados Unidos; IC: intervalo de confianza; P : protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SNC: sistema nervioso central.							

3. Tórax

Cáncer de pulmón población adulta

Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño ECA							
Liao, 2018 (61)	ECA EE. UU.	CPCNP localmente avanzado Finalidad definitiv	Los pacientes firma on el consentimiento entre junio de 2009 y marzo de 2014. La mediana del tiempo de seguimiento para el grupo RT fue de 24,1 meses para todos los pacientes, y de 36,4 para los vivos en el momento del análisis. Para el grupo PT, fue de 25,7 meses (todos) y de 48,8 (supervivientes).	Las características de los pacientes aleatorizados y tratados fueron: Edad, mediana (rango): RT: 66 (33-85) años PT: 67 (39-78) años Estadio: PT: IIA/B: 8 (14,3 %) IIIA: 21 (37,5 %) IIIB: 24 (42,9 %) IV: 3 (5,4 %) RT: IIA/B: 6 (7,2 %) IIIA: 44 (53 %) IIIB: 28 (33,7) IV: 5 (6 %) Sexo: Mujeres RT: n=45 (49 %) Mujeres PT: n=24 (42 %)	PT de dispersión pasiva, n ITT= 72, n tratados=57 Dosis media (rango) Gy(RBE) por órgano tratado: Pulmón: 16,1 (6,9-22,1) Esófago: 23,6 (0,04-49,9) Corazón: 5,9 (0,4-21,1)	IMRT, n ITT=101, n tratados=92 Dosis media (rango) Gy(RBE) por órgano tratado: Pulmón: 16,6 (0,4-22,7) Esófago: 23,9 (3,36-47,62) Corazón: 10,1 (0,6-34,6)	Desenlaces principales: Control local y toxicidad tardía (neumonitis por radiación de grado 3). Desenlace secundario: SG

Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC con emparejamiento entre grupos							
Suh, 2022 (63)	OC retrospectivo Corea	CPCNP estadio I (principalmente carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre febrero 2015 y junio 2019 Seguimiento (mediana y RIC): 27 meses (17,7-39)	Edad (mediana, RIC): 76, 72-80 años Estadio tumor (%) : T1a: 7,3; T1b: 32,5; T1c: 31,5; T2a:28,7 Sexo (% mujeres): 20,4 %	PT con haz de barrido, n=112 Datos de ambos grupos: Dosis de radiación mediana 60 Gy (rango 48-70) en 4 fracciones (rango 4-22) y DBE de 150 CGE (rango 78-150).	RT de fotones, n=117 Dosis: ver grupo PT.	Dosimetría SG Supervivencia libre de enfermedad EA agudos
Wang, 2016 (72)	OC prospectivo EE. UU.	CPCNP primario o recurrente, localmente avanzado e irresecable Finalidad: NR	Pacientes visitados entre 2002 y 2010. Seguimiento: cuestionario administrado antes del tratamiento con radiación y tras el mismo, hasta las 12 semanas.	Edad promedio (DE) en años: PT: 65,0 (9,2) 3D-CRT: 63,6 (9,0) IMRT: 65,7 (6,7) Estadio tumor (%) : Estadio I/II: PT: 34,78 3D-CRT: 9,09 IMRT: 29,41 Estadio III: PT: 65,22 3D-CRT: 90,91 IMRT: 70,59 Sexo (% mujeres): PT: 46,15 3D-CRT: 54,55 IMRT: 50,00	PT con haz de barrido (dispersión pasiva), n=26 Dosis total (Gy RBE), promedio (DE): 70,6 (5,7) Con QT concurrente Los pacientes podían haber tenido QT o cirugía previa.	3D-CRT, n=22 IMRT, n=34 Dosis total (Gy RBE), promedio (DE): 3D-CRT: 62,1 (3,3) IMRT: 64,7 (6,4) Con QT concurrente Los pacientes podían haber tenido QT o cirugía previa.	Síntomas reportados por el paciente

Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Higgins, 2017 (73)	OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos EE. UU.	CPCNP estadio I-IV (adenocarcinoma, car-cinoma de células es-camosas, otros) Finalidad: NR	Pacientes tratados entre 2004 y 2012. Seguimiento, mediana: 39,6 meses para la cohorte de protones y 59,5 meses para la cohorte de RT convencional	Datos cohorte inicial: Edad, promedio: 68 años Estadio tumor según sistema AJCC (% pacientes de entre aquellos con estadio conocido): estadio 0: 0,2; I: 14,7; II: 10,0; III: 49,8; IV: 25,3. Sexo (% mujeres): 43,2	PT Cohorte inicial, n=348 Tras emparejamiento 1, n=308 Tras emparejamiento 2, n=309 Dosis de radiación y fracciones (mediana): 60 Gy en 30 fracciones	No PT, incluyendo RT con fotones de haz externo no especificada conformada 3D, fotones, IMRT Cohorte inicial, n=243.474 Tras emparejamiento 1, n=308 Tras emparejamiento 2, n=1541 Dosis de radiación y fracciones (mediana): 59,4 Gy en 30 fracciones	OS
Kim, 2021 (64)	OC retrospectivo Corea	CPCNP localmente avanzado Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre noviembre 2016 y diciembre 2018 Seguimiento para la cohorte inicial (mediana y RIC): 21,7 (16,8-26,8) meses	Edad en cohorte inicial (mediana y RIC): 62 (57-68) Edad en cohorte tras emparejamiento (promedio y DE): PT: 67,5 (8,8); IMRT: 67,7 (7,0) Estadio clínico del tumor (% pacientes), tras emparejamiento: Estadio IIIA-IIIC. PT: cT1-2 60 %, cT3-4 40 %, cN2 52, cN3 48 %; IMRT: cT1-2 62 %, cT3-4 38 %, cN2 48 %, cN3 52 %. Sexo (% mujeres) tras emparejamiento: 16 % en ambos grupos	PT con escaneo de haz de lápiz, n=25 Se prescribió una dosis total mediana de 66 Gy (rango, 59,4–74,0) con una dosis fraccionada de 2,2 Gy (rango, 2–2,2) para el volumen blanco. Con QT concurrente	IMRT, n=194 (inicial) y n=50 (tras emparejamiento) Misma dosis que en grupo PT. Con QT concurrente	SG, control locoregional, toxicidad aguda y tardía

Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Boyce-Fappiano 2021 (74)	OC retrospectivo EE. UU.	CPCNP Finalidad adyuvante (PORT)	Pacientes tratados de 2003 a 2016. Tiempo de seguimiento, mediana (rango): 30,9 (1,3-136,1) meses para los tratados con PT y de 40,6 (2,7-179,2) meses para los de IMRT.	Edad, mediana: PT: 65 años (rango 19-88) RT: 65 años (rango 40-79) Estadio tumor Clasificación TNM (PT vs. T): T1: 23 % vs. 38,7 % T2: 41 % vs. 42,7 % T3: 26,2 % vs. 13,3 % T4: 9,8 % vs. 5,3 % N0: 11,5 % vs. 0 % N1: 18 % vs. 8 % N2: 70,5 % vs. 92 % M0: 98,4 % vs. 100 % M1: 1,6 % vs. 0 % Clasificación general (PT vs IMRT): II: 23 % vs. 4 % III: 75,4 % vs. 96 % IV: 1,6 % vs. 0 % Sexo, % mujeres (PT vs. IMRT): 48 % vs. 43 %	PT con escaneo de haz de lápiz, n=61 Dosis, mediana (rango): 54 (45-74) Gy.	IMRT, n=75 Dosis, mediana (rango): 50 (50-70) Gy.	SG, supervivencia específica de l enfermedad, SLP, control local y toxicidad

Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Kim 2019 (65)	OC retrospectivo Corea del Sur	CPCNP en estadios I y II Finalidad definitiv	Pacientes tratados de enero del 2010 a octubre de 2017. Seguimiento, mediana (rango): 11 meses (2-51)	Edad, mediana (rango): PT: 77 (62-85) RT rayos X: 75 (55-84) Estadio, %: PT: IA-IB: 50,0 %, IIA-IIB: 4 50,0 % RT rayos X: IA-IB: 68,2 %, IIA-IIB: 31,8 % Sexo, % de mujeres: PT: 12,5 % RT de rayos X: 0 %	PT sin especifica , n=8 Dosis media $\pm$ SD pulmón: 796,9 $\pm$ 475,2 cGy o CcGE Dosis media $\pm$ SD esófago: 257,9 $\pm$ 304,6 cGy o CcGE Máxima dosis media $\pm$ SD en columna vertebral: 1487,0 $\pm$ 1491,0 cGy o CcGE	RT de rayos X, n=22 Dosis media $\pm$ SD pulmón: 809,8 $\pm$ 368,1 cGy o CcGE Dosis media $\pm$ SD esófago: 408,0 $\pm$ 30,4 cGy o CcGE Máxima dosis media $\pm$ SD en columna vertebral: 1141,4 $\pm$ 761,5 cGy o CcGE	SG
Remick, 2017 (75)	OC retrospectivo EE. UU.	CPCNP operable Finalidad adyuvante (PORT)	Pacientes tratados entre 2011 y 2014 Seguimiento (mediana y rango): PT: 23,1 meses (2,3-42); IMRT: 27,9 meses (0,5-87,4)	Edad (mediana y rango): PT: 65 (38-77) IMRT: 63 (38-80) Estadio tumor (en PT vs. IMRT): Estadio clínico AJCC IA-IIB: 63 % vs. 65 %; $\geq$ IIIA: 37 % vs. 35 %. Tamaño T1-2: 70 % vs. 65 %; T3-4: 30 % vs. 35 %. Implicación de nódulos N0-1: 33 % vs. 29 %; N2: 67 % vs. 71 %. Estadio patológico AJCC IA-IIB: 30 % vs. 21 %; $\geq$ IIIA: 70 % vs. 79 %. Sexo (% mujeres): PT: 48 %; IMRT: 59	PT con haz de barrido postoperatoria, n=27 (n=22 dispersión pasiva PT; n=5 IMPT) Dosis mediana prescrita: 50,4 Gy Los pacientes también recibieron QT	IMRT postoperatoria, n=34 Dosis mediana prescrita: 54 Gy Los pacientes también recibieron QT	SG Fallo local Toxicidades agudas y subagudas

Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Yang, 2022 (76)	OC retrospectivo Corea	CPCNP con recurrencia locorregional Finalidad de rescate	Pacientes tratados entre 2011 y 2019 Seguimiento (mediana y rango): 19,7 (5,0-102,7) meses a partir de la re-irradiación	Edad (mediana y rango): PT: 66 (44-84); RT fotones: 62 (44-80) Estadio clínico en el momento del tratamiento (%): PT: Estadio I-II: 54,5; III: 45,5 RT fotones: Estadio I-II: 43,9; III: 56,1 Sexo (% mujeres): PT: 4,5 %; RT fotones: 14,6 %	Reirradiación con PT con haz de barrido, n=22 (13,6 % pacientes 3D-PT, 86,4 % IMPT) Los pacientes habían tenido RT previa con intención curativa.	Reirradiación con RT de fotones, n=41 (56,1 % pacientes 3D-RT, 31,7 % IMRT, 12,2 % SBRT) Los pacientes habían tenido RT previa con intención curativa.	SG SLP local Toxicidad aguda Complicaciones Dosimetría
Yu, 2019 (66)	OC retrospectivo EE. UU.	CPCNP localmente avanzado (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, de células grandes o neuroendocrino) Finalidad curativa	Pacientes tratados entre marzo de 2016 y junio de 2018 Seguimiento, mediana, desde inicio irradiación: para pacientes supervivientes: 10,5 meses (1-27)	Edad (promedio $\pm$ DE): IMPT: 75,8 $\pm$ 6 años; IMRT: 69,3 $\pm$ 11 años. Estadio tumor según AJCC (IMPT vs. IMRT): estadio I: 9 % vs. 0 %; estadio II: 9 % vs. 9 %; estadio IIIA: 52 % vs. 54 %; estadio IIIB: 21 % vs. 28 %; estadio IV: 9 % vs. 0 %. Sexo, % mujeres: IMPT: 39 %; IMRT: 48 %	IMPT con haz de barrido, n=33 Dosis (mediana y rango): 60 Gy (45-72) en 10-39 fracciones (mediana 30 fracciones). Dosis mediana diaria 2 Gy (rango 1,9-5). 58 % de pacientes con QT concurrente	IMRT, n=46 Dosis (mediana y rango): 60 Gy (54-66) en 10-39 fracciones (mediana 30 fracciones). Dosis mediana diaria 2 Gy (rango 1,5-2). 70 % de pacientes con QT concurrente	SG Progresión de la enfermedad Toxicidad aguda, subaguda y crónica
Yu, 2022 (67)	OC retrospectivo EE. UU.	CPCNP histologicamente confirmado primario o recurrente (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, de células grandes o neuroendocrino) Finalidad definitiva	Pacientes tratados entre mayo de 2015 y agosto de 2018 Seguimiento (mediana y rango): para pacientes supervivientes: 25,5 meses (4,6-58,1)	Edad en momento del diagnóstico (promedio $\pm$ DE): IMPT: 69,7 $\pm$ 8,6 IMRT: 66,3 $\pm$ 10,3 Estadio tumor (según sistema AJCC): III Sexo (% mujeres): IMPT: 49; IMRT: 48	IMPT con haz de barrido, n=35 Podían recibir también tratamiento farmacológico En toda la cohorte, la dosis mediana de RT fue de 60 Gy RBE (rango, 45-72) con una mediana de 30 fracciones (rango, 15-36).	IMRT de ángulo fijo o VMAT, n=128 Podían recibir también tratamiento farmacológico	SG Progresión Toxicidad

Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Zou, 2020 (68)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer de pulmón (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, CPCNP no especificado, d células pequeñas) Finalidad curativa	Pacientes tratados entre 2013 y mayo de 2018. Seguimiento (mediana y rango): 16,8 meses (3,1-63,8); 16,1 meses en grupo PT y 20,2 meses en grupo IMRT.	Edad (mediana y rango): 67 (25-90) Estadio tumor (según sistema AJCC, 8a edición), % pacientes: IIIA: 35,9; IIIB: 57,8; IIIC: 6,3 Estadio TN, % pacientes (PT vs. IMRT): T1: 11,8 y 20 %; T2: 26,5 y 26,7; T3: 23,5 y 20,0; T4: 38,2 y 33,3; N0: 8,8 y 6,7; N1: 0 y 6,7; N2: 70,6 y 60; N3: 20,6 y 26,7. Sexo (% mujeres): PT: 61,8; IMRT: 66,7	PT (con haz de barrido o con escaneo uniforme), n=34 Dosis prescrita (Gy/CGE): 61,2 (50,4-74,0)	IMRT o VMAT, n=30 Dosis prescrita (Gy/CGE): 61,5 (50,4-66,6)	SG Progresión Toxicidad aguda Toxicidad tardía
Cortiula, 2024 (69)	OC retrospectivo Países Bajos e Italia	CPCNP (escamoso y no escamoso) estadio III Finalidad curativa	Pacientes tratados entre junio de 2016 y diciembre de 2022. Seguimiento (mediana e IC 95 %): IMPT: 15,5 (14,3-16,6); IMRT: 30,4 (28-32)	Edad (mediana y rango): total: 66 años (35-81); IMPT: 67 (35-81); IMRT: 66 (37-80) Estadio tumor (sistema AJCC, 8ª edición): IMPT: 35 % IIIA, 58 % IIIB, 7 % IIIC; IMRT: 43 % IIIA, 48 % IIIB, 9 % IIIC. Sexo (% mujeres): total: 42; IMPT: 37; IMRT: 45	IMPT, n=71 Dosis (mediana y rango): 60 (31-61) Gy en 30 (13-32) fracciones Con QT concurrente e inmunoterapia	IMRT (VMAT), n=200 Dosis (mediana y rango): 60 (8-66) Gy en 30 (4-33) fracciones Con QT concurrente e inmunoterapia	Toxicidad hematológica (sobre todo linfopenia grado 3 o superior)
Seo, 2023 (70)	OC retrospectivo Corea	CPCNP en estadio limitado Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre enero de 2016 y febrero de 2021. Seguimiento (mediana y rango): cohorte total: 24,5 meses (3,7-78,7); grupo PT y RT fotones: 21,9 y 24,6 meses, respectivamente.	Edad (PT vs. RT fotones): <65 años: 30 vs. 50,8 %; ≥65: 70 vs. 49,2 % Estadio tumor (AJCC 8a edición) (PT vs. RT fotones): I y II: 10 % vs. 13,2 %; III: 90 % vs. 86,8 % Sexo (% mujeres) (PT y RT fotones): 20 y 11,2 %	PT con haz de barrido, n=20 Se prescribieron 52,5 Gy (rango, 52,5 a 61,6), con una dosis fraccionada de 2,1 Gy (rango, 2,0 a 2,2)	RT de fotones, n=242 Misma dosis prescrita que en grupo PT	Primarios: función pulmonar y toxicidad. Secundarios: SG, SLP

Tabla 63. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Palma, 2020 (71)	OC retrospectivo EE. UU.	CPCNP inoperable Finalidad definitiv	Periodo de estudio: NR Seguimiento: hasta 90 días tras la irradiación	Edad en el momento de la irradiación (mediana y rango): PT: 67 (39-80); IMRT: 63 (30-85) años. Estadio clínico tumor: II-IIIb según AJCC v7. Sexo (% mujeres): PT: 43; IMRT: 45	PT de dispersión pasiva, n=63 Dosis prescrita: 32 % de pacientes con 66 Gy y 68 % de pacientes con 74 Gy, en 33 o 37 fracciones diarias. Con QT concurrente	IMRT, n=103 Dosis prescrita: 43 % de pacientes con 66 Gy y 57 % de pacientes con 74 Gy en 33 o 37 fracciones diarias. Con QT concurrente	EA agudos (dermatitis severa por irradiación)
3D-CRT: radioterapia conformada tridimensional; AJCC: American Joint Committee on Cancer; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; ECA: estudio controlado aleatorizado; EE. UU.: Estados Unidos; RIC: rango intercuartílico; CcGE: centiGrey equivalentes de cobalto; CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas; IMRT: radioterapia de fotones de intensidad modulada; ITT: intención de tratar; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PORT: post-operative radiation therapy (RT postcirugía); QT: quimioterapia; RBE: efectividad biológica relativa, por sus siglas en inglés; RIC: rango intercuartílico; RT: radioterapia SBPT: PT estereotáctica corporal; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.							

4. Sistema digestivo

Cáncer esofágico población adulta

Tabla 64. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cáncer esofágico en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño ECA							
Lin 2020 (92)	ECA EE. UU.	Cáncer esofágico localmente avanzado Finalidad neoadyuvante o definitiv	Pacientes reclutados y seguidos entre abril de 2012 y marzo de 2019 Seguimiento, mediana: 44,1 meses	Edad, mediana (rango): 67 años (33 a 84 años) Estadio tumoral: I 5,6 %, II 38,3 %, III 56,1 % Sexo, % mujeres: 9,3 %	PT de haz disperso o de barrido N aleatorizados=73 pacientes N analizados=46 pacientes Dosis de radiación: 50,4 Gy en 28 fracciones diarias	IMRT N aleatorizados=72 pacientes N analizados=61 pacientes Dosis de radiación: 50,4 Gy en 28 fracciones diarias	SG, SLP, carga total de toxicidad (gravedad acumulada de múltiples eventos adversos), eventos adversos crónicos y agudos, y calidad de vida

Tabla 64. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de esófago en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC con emparejamiento entre grupos							
Fang 2018 (93)	OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos EE. UU.	Cáncer esofágico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre marzo de 2004 y junio de 2016. Mediana de tiempo de seguimiento: 55 meses (IC 95 %: 48-64 meses)	Edad al diagnóstico, mediana (rango): 68 años (20 a 92 años) Estadio tumoral: I 3 %, IIA 28 %, IIB 5 %, III 59 %, IVA 5 % Sexo, % mujeres: 17 %	PT con haz de barrido, n=165 Dosis de radiación más común (92 %): 50,4 Gy en 28 fracciones. Dosis menor de 45 Gy en 25 fracciones en el 6,5 % de los pacientes (general para intervención y comparador)	IMRT, n=283 Dosis de radiación más común (92 %): 50,4 Gy en 28 fracciones. Dosis menor de 45 Gy en 25 fracciones en el 6,5 % de los pacientes (general para intervención y comparador)	SG, toxicidad aguda
Shiraishi 2018 (101)	OC retrospectivo emparejado EE. UU.	Cáncer esofágico Finalidad neoadyuvante	Pacientes tratados entre marzo de 2005 y marzo de 2016 Seguimiento: NR	Edad, mediana (rango): 63 años (26 a 76 años) grupo PT, 60 años (26 a 82 años) Estadio tumoral: I 2 %, IIA 28 %, IIB 5 %, III 60 %, IV4 4 % grupo PT; y I 1 %, IIA 36 %, IIB 3 %, III 58 %, IVA 2 % grupo RT Sexo, % mujeres: 10 % grupo PT, 13 % grupo RT	PT con haz de barrido, cohorte emparejada n=136 Dosis de radiación mediana más común de 50,4 Gy a fracciones de 1,8 Gy	IMRT, cohorte emparejada n=136 Dosis de radiación mediana más común de 50,4 Gy a fracciones de 1,8 Gy	Toxicidad aguda (linfopenia)

Tabla 64. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de esófago en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Bhangoo 2020 (94)	OC retrospectivo con seguimiento prospectivo EE. UU.	Adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas esofágico Finalidad neoadyuvante o definitiva	Pacientes tratados entre enero de 2014 y junio de 2018, y seguidos hasta enero de 2019. Mediana de seguimiento: 10 meses para grupo PT (12 meses aquellos que estaban vivos al final de seguimiento), y 14 meses para grupo IMRT (29 meses aquellos que estaban vivos al final de seguimiento)	Edad, mediana (rango): 71,5 años (29,7 a 84,3) grupo PT, 71,4 años (55 a 90) grupo RT Estadio T1 9 %, T2 28 %, T3 63 % grupo PT; T1 16 %, T2 28 %, T3 56 % grupo RT. Estadio N0 22 %, N1 47 %, N2 25 %, N3 6 % grupo PT; N0 16 %, N1 59 %, N2 25 %, N3 0 % grupo RT Sexo, % mujeres: 25 % grupo PT; 9 % grupo RT	IMPT, n=32 Mediana de radiación: 45 Gy (rango, 41,4-50,4) en 25 fracciones	IMRT, n=32 Mediana de radiación: 45 Gy (rango, 41,4-50,4) en 25 fracciones	Control local, control local-regional, supervivencia libre de metástasis distante, SLP, SG, toxicidad aguda
Choi 2022 (95)	OC retrospectivo Corea del Sur	Carcinoma de células escamosas esofágico Finalidad neoadyuvante	Pacientes tratados entre enero de 2001 y mayo de 2020. Mediana de seguimiento: 17 meses (IC 95 %: 2,9-31,1)	En el grupo tratado con PT, la edad promedio fue de 62,27 ± 7,26 años y 59,38 ± 4,92 años grupo RT de fotones Estadio tumoral: T1 6,7 %, T2 20 %, T3 73,3 %, T4 0 % grupo PT; T1 6,3 %, T2 43,8 %, T3 43,8 %, T4 6,3 % grupo RT de fotones. Estadio N1 40 %, N2 53,3 % N3 6,7 % grupo PT; N1 43,8 %, N2 50 %, N3 6,3 % grupo RT de fotones Sexo, % mujeres: 13,3 % grupo PT; 12,5 % grupo RT de fotones	PT con haz de barrido, n=15 Dosis mediana de radiación: 41,4 Gy (rango, 37,8-50)	RT de fotones, n=16 Dosis mediana de radiación: 41,4 Gy (rango, 26-50,4)	SG, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia local-regional y distante, toxicidad aguda

Tabla 64. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cáncer esofágico en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
DeCesaris 2020 (96)	OC retrospectivo EE. UU.	Adenocarcinoma esofágico y gastroesofágico Finalidad neoadyuvante	Pacientes tratados entre 2015 y 2018. Mediana de seguimiento: 25 meses	Edad al diagnóstico, mediana (rango): 62 años (31 a 76 años) Estadio tumoral IIB 52 %, IIIA 30 %, IIIB 13 %, IIIC 2 %, IVA 4 %; T2 4 %, T3 94 %, T4 2 %; N0 48 %, N1 33 %, N2 19 % Sexo, % mujeres: 9 %	PT con escaneo de haz de lápiz, n=18 Dosis mediana de radiación: 50,4 Gy (rango, 41,4-50,4). Dosis diaria de 1,8 Gy/fracción	RT de fotones, n=36 Dosis mediana de radiación: 50,4 Gy (rango, 41,4-50,4). Dosis diaria de 1,8 Gy/fracción	Control local regional, control distante, SLP, SG, recurrencia local y distante, toxicidad aguda
Makishima 2015 (97)	OC retrospectivo Japón	Cáncer esofágico Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre 2009 y 2011. Mediana de tiempo de seguimiento: 24 meses (IC 95 % $\pm 5,1$ meses) grupo PT; y 20 meses (IC 95 % $\pm 4,7$ meses) grupo terapia rayos X	Edad: NR Estadio del tumor: 0 0 %, IA 21,1 %, IB 0 %, IIA 0 %, IIB 5,3 %, IIIA 21,1 %, IIIB 21,1 %, IIIC 31,6 % grupo PT; y 0 4 %, IA 28 %, IB 12 %, IIA 4 %, IIB 16 %, IIIA 12 %, IIIB 4 %, IIIC 20 % grupo rayos X Sexo: NR	PT de haz de barrido, n=25 Mediana de dosis de radiación: 60 Gy	Terapia conformada de rayos X, n=19 Mediana de dosis de radiación: 60 Gy	Toxicidad crónica
Suh 2021 (98)	OC retrospectivo Corea del Sur	Carcinoma de células escamosas de esófago torácico estadio T1-T3 sin metástasis Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre noviembre de 2011 y noviembre de 2019. Mediana de tiempo de seguimiento: 46 meses (RIC, 22-72 meses).	Edad, mediana (rango): 72 años (44 a 89 años) Estadio del tumor: T1 79,2 %, T2 10,4 %, T3 10,4 % Sexo, % mujeres: 9,1 %	PT con haz de barrido, n=48 Dosis, mediana (rango): 66 CGE (rango, 50-66)	RT de fotones (3D-CRT, e IMRT), n=29 Dosis, mediana (rango): 64 CGE (rango, 56-66)	Supervivencia general, SLP, recurrencia, incidencia de metástasis, toxicidad aguda y crónica
Xi 2017 (99)	OC retrospectivo EE. UU.	Carcinoma esofágico torácico (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas) Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre enero de 2007 y junio de 2014. Mediana de seguimiento entre supervivientes: 44,8 meses (rango, 11,9-110,3 meses) grupo PT; 65,1 meses (rango, 19,4-115,3 meses) grupo RT.	Mediana de edad: 67 años (rango, 20-92 años) Estadio tumoral: I/II 34,1 %, III 65,9 %; T1-2 11,1 %, T3-4 88,9 %; N0 30,6 %, N+ 69,4 % Sexo, % mujeres: 20,1 %	PT con haz de barrido, n=132 Dosis mediana de radiación: 50,4 Gy (rango, 45-63 Gy)	IMRT, n=211 Dosis mediana de radiación: 50,4 Gy (rango, 41,4-66 Gy)	SG, SLP, supervivencia libre de metástasis distante, supervivencia libre de fallo local-regional, recurrencia, toxicidad aguda y crónica

Tabla 64. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de esófago en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Garant 2019 (100)	OC prospectivo EE. UU.	Carcinoma esofágico y gastroesofágico Finalidad curativa preoperativa o definitiv	Pacientes tratados entre junio de 2015 y febrero de 2018. Seguimiento: hasta terminar el tratamiento. Mediana de 1 día postratamiento (RIC, 0-3 días).	Edad, promedio (DE): 65,9 años (10,6) Estadio tumoral: I 7,4 %, II 17,2 %, III 72,1 %, IV 3,3 %, otros (localización neuroendocrina o carcinoma de células pequeñas) 2,4 % Sexo, % mujeres: 16,8 %	PT con escaneo de haz de lápiz, n=62 Dosis: 93,5 % de pacientes ≥5000 cGy	3D-CRT o IMRT, n=63 Dosis: 66,7 % de pacientes ≥5000 cGy	Calidad de vida medida mediante cuestionario
3D-CRT: radioterapia conformada tridimensional; DE: desviación estándar; ECA: estudio controlado aleatorizado; EE. UU.: Estados Unidos; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RIC: rango intercuartílico; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.							

Cáncer pancreático población adulta

Tabla 65. Características de los estudios incluidos sobre cáncer pancreático en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Maemura, 2017 (102)	OC prospectivo Japón	Cáncer pancreático localmente avanzado no resecable Finalidad: NR	Pacientes tratados entre enero de 2010 y diciembre de 2015. Seguimiento: NR	Edad, promedio (rango): 64,5 (46-73) años grupo PT; y 64,2 (43-83) años grupo RT Estadio tumoral: NR Sexo, % mujeres: 50 % grupo PT; 53,3 % grupo RT	PT con haz de barrido, n=10 Dosis de radiación de 50 GyE en 25 fracciones, o dosis de 67,5 GyE si se determinó que el paciente se podía beneficiar de un escala de dosis	RT hiperfraccionada acelerada, n=15 Dosis de radiación de 56 Gy, administrada dos veces al día en dosis de 1,4 Gy	SG, control tumoral, progresión local, incidencia de metástasis, toxicidad aguda
NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global							

Hepatocarcinoma población adulta

Tabla 66. Características de los estudios incluidos sobre hepatocarcinoma en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC con emparejamiento entre grupos							
Cheng, 2020 (103)	OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos Taiwán	Carcinoma hepatocelular primario Finalidad curativa	Pacientes diagnosticados y tratados entre enero de 2007 y enero de 2018 Seguimiento: aproximadamente 3 y 5 años para PT y RT de fotones, respectivamente, en cohorte emparejada.	Características de los pacientes emparejados: Edad, promedio $\pm$ DE: 63,9 $\pm$ 13,14 años, grupo PT; y 62,27 $\pm$ 11,79 años. Estadio tumoral: I/II 30,9 %, III 60 %, IVA 9,1 % grupo PT; y I/II 32,7 %, III 56,4 %, IVA 10,9 % grupo RT Sexo, % mujeres: 20 % grupo PT, 12,7 % grupo RT	PT (tipo no especificado) n=64 pacientes totales, n=55 emparejados Mediana de dosis de radiación: 96.56 Gy RBE (rango, 96.56–96.56)	RT basada en fotones (tipo no especificado) n=349 pacientes totales, n=55 emparejados Mediana de dosis de radiación: 62.5 Gy RBE (rango, 58.5–76.2)	SG, toxicidad aguda (enfermedad hepática inducida por la radiación)
Hasan, 2019 (104)	OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos EE. UU.	Carcinoma hepatocelular irresecable en estadio temprano Finalidad definitiva	Pacientes tratados entre 2004 y 2015. Mediana de tiempo de seguimiento: 44,8 meses (RIC 29,9–65,5 meses).	Características de los pacientes emparejados: Edad, mediana: 65 años (37,5 % >65 años). Estadio tumoral: T1 64,3 %, T2 35,7 % grupo PT; y T1 69,6 %, T2 30,4 % grupo SBRT, N0/M0 Sexo, % mujeres (PT vs. SBRT): 30,4 % vs. 26,8 %	PT con haz de barrido, n=71 pacientes totales, n=56 emparejados Dosis mediana de radiación: 98 Gy10 (RIC 98–113 Gy10). Mediana de fracciones: 15	SBRT, n=918 pacientes totales, n=56 emparejados Dosis mediana de radiación: 100 Gy10 (RIC 79,2–124,8 Gy10). Mediana de fracciones: 5	SG
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Sanford, 2019 (105)	OC retrospectivo EE. UU.	Carcinoma hepatocelular no metastásico inoperable Finalidad ablativa	Pacientes tratados entre junio de 2008 y diciembre de 2017 Seguimiento entre pacientes supervivientes, mediana: 14 meses.	Mediana de edad al diagnóstico: 65 años (RIC, 60–74 años) grupo PT; y 69 años (RIC, 61–79 años) grupo RT Estadio tumoral: NR 20 % mujeres PT, 37 % mujeres RT	PT no especificada, n=4 Mediana de dosis de radiación en hígado: 22 Gy (RIC, 17–28 Gy) Mediana del número de dosis: 67 Gy (RIC, 60–70 Gy)	IMRT o VMAT, n=84 Mediana de dosis de radiación en hígado: 22 Gy (RIC, 19–25 Gy) Mediana del número de dosis: 67 Gy (RIC, 67–82 Gy)	Fallo local, recurrencia local-regional, SG

Tabla 66. Características de los estudios incluidos sobre hepatocarcinoma en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
De 2021 (106)	OC retrospectivo, EE. UU.	Carcinoma hepatocelular irresecable Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre 2006 y 2016. Seguimiento, mediana: 16,7 meses (rango, 1-117).	Mediana de edad: 66 años (rango, 19-90 años) Estadio tumoral: I-II 40 %, III-IV 60 % Sexo, % mujeres: 22 %	PT (tipo no especificado) n=40 Mediana de dosis de radiación: 68 GyE (rango, 30-100 GyE). Mediana de número de fracciones: 15 (rango, 10-30)	IMRT o VMAT, n=103 Mediana de dosis de radiación: 60 GyE (rango, 35-100 GyE). Mediana de número de fracciones: 15 (rango, 3-34)	SG, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis distante, toxicidad aguda (linfopenia y descompensación hepática)
Hsieh 2024 (107)	OC retrospectivo Taiwán	Carcinoma hepatocelular inoperable Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre 2014 y 2018. Mediana de tiempo de seguimiento: 47 meses (rango, 6-89).	Edad < 70 años 64 % grupo PT, 80 % grupo RT Estadio tumoral: NR Sexo, % mujeres (PT vs. RT): 29 % vs. 19 %	PT de difusión pasiva, n=105 Dosis de radiación diana promedio: 96,2 Gy (BED10) (desviación estándar, 8,1)	SBRT o IMRT hipofraccionada o fraccionada convencional, n=54 Dosis de radiación diana promedio: 67,3 ± 16,4 Gy (BED10).	Toxicidad aguda, SG, SLP, control local

DE: desviación estándar; EE. UU.: Estados Unidos; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; VMAT: terapia de arco modulada volumétrica

Cáncer anal población adulta

Tabla 67. Características de los estudios incluidos sobre cáncer anal en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Mohiuddin, 2021 (108)	OC retrospectivo EE. UU.	Carcinoma de células escamosas anal Finalidad definitiv	Pacientes diagnosticados y tratados entre octubre de 2012 y marzo de 2018 Seguimiento, mediana: 30 meses	Edad promedio 62 años (rango, 23-88 años) Estadio tumoral: I 13 %, IIA 30 %, IIB 6 %, IIIA 25 %, IIIB 1 %, IIIC 23 %, and IV 1 %; T0 1 %, T1 16 %, T2 52 %, T3 24 %, T4 7 %; N0 50 %, N1a 42 %, N1b 0 %, N1c 8 %; M0 98 %, M1 2 % 73 % mujeres	IMPT con haz de barrido, n=58 Dosis de radiación del tumor primario: 81 % 5040-5400 cGy 3 %	IMRT, n=150 Dosis de radiación del tumor primario: 74 % 5040-5400 cGy	Toxicidad aguda, crónica, supervivencia libre de recurrencia local-regional, SLP
EE. UU.: Estados Unidos; IMPT: protonterapia de intensidad modulada; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; OC: observacional comparativo; SLP: supervivencia libre de progresión							

5. Sistema genitourinario

Cáncer de próstata población adulta

Tabla 68. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de próstata.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño ECA							
Khmelevsky, 2018 (109)	ECA Rusia	Cáncer de próstata localmente avanzado Finalidad: NR	Pacientes incluidos de 2000 a 2011.	Edad, promedio $\pm$ DE (PT vs. RT fotones): $66,9 \pm 6,4$ vs. $69,0 \pm 5,8$ años Estadio tumor (PT vs. RT fotones): T1N0M0 $11,2 \pm 4,1$ % vs. $16,6 \pm 4,7$ %; T2N0M0 $41,1 \pm 3,9$ % vs. $39,3 \pm 3,6$ %; T3-4N0M0 $47,6 \pm 3,6$ % vs. $44,0 \pm 3,4$ %; T2-3N1M0 $6,1 \pm 1,8$ % vs. $5,1 \pm 1,7$ %	RT de fotones + boost de PT, n= 116 Dosis: RT de fotones a una dosis de 44,0 – 46,0 Gy in 22-23 fracciones diarias, además de PT a una dosis final de 28,0-28,8 Gy (RBE) Se probaron 3 variantes de fraccionamiento de PT: 8 fracciones diarias de 3,0 Gy (RBE); 5 fracciones de 4,0 Gy (RBE) en 3-5 fracciones por semana; 3 fracciones de 5,5 Gy (RBE) en 3 fracciones por semana. La dosis total en próstata fue de 72,8; 72,0 o 72,0 Gy (RBE). RT generalmente precedida de terapia de privación androgénica.	RT de fotones, n=173 Dosis: 12-14 fracciones de 2 Gy, hasta 68,0-72,0 Gy. RT generalmente precedida de terapia de privación androgénica.	Toxicidad aguda Toxicidad tardía SG, SLP
Diseño OC con emparejamiento entre grupos							
Barsky, 2021 (110)	OC prospectivo (con emparejamiento entre grupos) EE. UU.	Cáncer de próstata Finalidad adyuvante o de rescate	Pacientes tratados entre 2009 y 2017. Seguimiento: Mediana de 59 meses. PT: rango 16-87 meses IMRT: rango 3-128 meses.	Edad (tras emparejamiento), media $\pm$ DE: IMRT: $60,1 \pm 6,1$; PT: $63,1 \pm 7,3$ Estadio del tumor (tras emparejamiento), % (IMRT vs. PT): <T3: 54,4 % vs. 64,6 % T3: 45,6 % vs. 35,4 %.	PT con haz de barrido postoperatoria Cohorte inicial: n=65 Tras emparejamiento: n=65 Dosis, mediana $\pm$ DE: PT: $70,5 \pm 1,6$ Gy	IMRT postoperatoria Cohorte inicial: n=230 Tras emparejamiento: n=195 Dosis, mediana $\pm$ DE: $70,4 \pm 1,0$ Gy	Mortalidad específica Mortalidad por todas las causas Fallo bioquímico Fallo local Fallo regional Fallo distal

Tabla 68. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Dutz, 2019 (111)	OC prospectivo con emparejamiento entre grupos Alemania	Cáncer de próstata localizado o localmente avanzado Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre enero de 2015 y marzo de 2017. Seguimiento: cuestionarios hasta 12 meses después de RT.	Edad (mediana y rango): IMRT: 74,9 años (rango 65,9 a 83,8) PT: 70,4 años (rango 49,3 a 83,6) Estadio del tumor: NR	PT con haz de barrido, n=31 totales, n=29 emparejados Dosis prescrita, mediana y rango: 74 Gy (rango 74 a 76)	IMRT, n=57 totales, n=29 emparejados Dosis prescrita, mediana y rango: 78 Gy (rango 74 a 78)	Calidad de Vida (EORTC QLQ-C30) Toxicidad aguda Toxicidad tardía
Fang, 2015 (112)	OC prospectivo con emparejamiento entre grupos EE. UU	Adenocarcinoma de próstata localizado (sin evidencia de enfermedad extraprostática o afectación de nodos linfáticos). Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre enero de 2010 y diciembre de 2012 (PT) emparejados con pacientes tratados entre julio de 2009 y diciembre de 2012 (IMRT). Seguimiento, mediana (IMRT y PT): 47 meses (rango 5 a 65) y 29 meses (rango 5 a 50).	Edad, % de pacientes por grupo de edad (IMRT vs. PT): 40-49 años: 0 % en ambos grupos; 50-59 años: 19,1 % y 26,6 %; 60-69 años: 46,8 % y 50 %; 70-79 años: 30,9 % y 21,3 %; ≥80 años: 3,2 y 2,1 %. Estadio del tumor: NR	PT con haz de barrido, n=181 totales, n=94 emparejados Dosis prescrita al volumen objetivo clínico (CTV): 79,2 Gy(EBR) en 44 fracciones.	IMRT, n=213 totales, n=94 emparejados Dosis prescrita al volumen objetivo clínico (CTV): 79,2 Gy(EBR) en 44 fracciones.	Toxicidad aguda y tardías gastrointestinales y genitourinarias (CTCAE).
Liu 2021 (113)	OC retrospectivo con emparejamiento EE. UU.	Cáncer de próstata localizado Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre 2004 y 2015. Seguimiento, mediana: 62,5 meses grupo PT; 76,5 meses grupo RT.	Características de la cohorte emparejada: Edad, promedio ± DE: 66,58 ± 7,66 años grupo PT; 67,22 ± 7,68 años. Estadio tumoral: T1 63,3 %, T2 33,9 %, T3 2,8 % grupo PT; T1 63,9 %, T2 34,2 %, T3 1,8 % grupo RT	PT con haz de barrido n=4.900 pacientes totales n=1.860 emparejados Promedio de dosis regional ± DE y boost: 80,8 ± 24,7 Gy	IMRT o RT de fotones conformacional n=158.111 pacientes totales n=1.860 emparejados Promedio ± DE de dosis regional y boost: 79,2 ± 37,7 Gy	SG

Tabla 68. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Pan 2018 (114)	OC retrospectivo con emparejamiento entre grupos EE. UU.	Cáncer de próstata Finalidad: NR	Pacientes tratados entre 2008 y 2015. Seguimiento, mediana: 23 meses.	Características de la cohorte emparejada: Edad, % pacientes ≤55 años: 29 % Estadio tumoral: NR	PT (tipo no especificado) n=693 pacientes totales, n=693 pacientes emparejados. SBRT (no considerada intervención de interés en el contexto del presente informe).	IMRT, n=11123 pacientes totales, n=3465 pacientes emparejados Dosis de radiación: NR	Toxicidad crónica
Santos 2019 (115)	OC retrospectivo con emparejamiento EE. UU.	Adenocarcinoma de próstata Finalidad adyuvante o de rescate	Pacientes tratados entre enero de 2009 y diciembre de 2017. Seguimiento, mediana y rango: 46,1 meses (rango 13,4 a 76,3) grupo PT; 48,6 meses (rango 2,1 a 117,4).	Características de la cohorte emparejada: Mediana de edad al diagnóstico: 60 años (rango 42 a 77 años) Estadio tumoral: T2 50,6 %, T3 47,9 %, desconocido 1,5 %. N0 95,9 %, N1 1,1 %, desconocido 3 %	PT con haz de barrido, n=76 pacientes totales, n=70 pacientes emparejados Dosis prescrita, mediana y rango: 70,2 Gy (RBE) (rango 66 a 75,6 Gy)	IMRT, n=231 pacientes totales, n=197 pacientes emparejados Dosis prescrita, mediana y rango: 70,2 Gy (RBE) (rango 66 a 75,6 Gy)	Toxicidad aguda y crónica
Sheets 2012 (116)	OC retrospectivo con emparejamiento EE. UU.	Cáncer de próstata localizado primario Finalidad definitiv (tratamiento primario)	Pacientes tratados entre 2000 y 2007. Seguimiento, mediana y rango: 50 meses (rango 0,3 a 90,2) grupo PT; 46 meses (rango 0,4 a 88,3) grupo RT.	Edad al diagnóstico ≥75 años 29,8 % grupo PT; 27,9 % grupo RT. Estadio tumoral: T1 50,7 %, T2 45,9 %, T3-T4 3,4 % grupo PT; T1 50,6 %, T2 46,6 %, T3-T4 3,4 % grupo RT	PT (tipo no especificado) n=685 pacientes totales, n=684 pacientes emparejados Dosis de radiación: NR	IMRT, n=9.437 pacientes totales, n=684 pacientes emparejados Dosis de radiación: NR	Control de la enfermedad, morbilidad asociada a la radiación (toxicidad crónica)
Yu 2013 (117)	OC retrospectivo con emparejamiento EE. UU.	Cáncer de próstata en estadio temprano Finalidad definitiv (tratamiento primario)	Pacientes tratados entre 2008 y 2009. Seguimiento: 6 y 12 meses.	Características de los participantes emparejados para toxicidad a los 12 meses: Edad: 93,3 % entre 66-79 años Estadio tumoral no reportado	PT (tipo no especificado) n=553 pacientes totales, n=421 pacientes emparejados para toxicidad a los 6 meses, n=314 pacientes emparejados para toxicidad a los 12 meses Dosis de radiación: NR	IMRT, n=27.094 pacientes totales, n=842 pacientes emparejados para toxicidad a los 6 meses, n=628 pacientes emparejados para toxicidad a los 12 meses Dosis de radiación: NR	Toxicidad crónica

Tabla 68. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Bai, 2020 (118)	OC prospectivo EE. UU.	Cáncer de próstata clínicamente localizado Finalidad definitiv	Abril de 2015-marzo de 2018. Cuestionario al finalizar la intervención y a los 3 meses	Edad promedio (rango): Grupo PT 70,4 años (rango 44 a 88); grupo IMRT 71,5 años (rango 54 a 84) Estadio del tumor (grupo PT vs. IMRT): estadio T1-T2N0M0; 39,0 % vs. 48,4 % T1; 61,0 % vs. 51,6 % T2. Edad, promedio: 71,5 años (rango 54 a 84)	PT con haz de barrido, n=105 Dosis: 31,4 % 60 Gy en 20 fracciones; 52,4 % 70,2 Gy en 26 fracciones; 16,2 % 78 Gy en 39 fracciones.	IMRT, n=157 Dosis: 47,8 % 60 Gy en 20 fracciones; 42,7 % 70,2 Gy en 26 fracciones; 9,6 % 78 Gy en 39 fracciones.	Calidad de Vida (cuestionario EPIC-26)
Gray, 2013 (119)	OC prospectivo EE. UU.	Cáncer de próstata localizado Finalidad: NR	Pacientes tratados entre agosto 2004 y diciembre 2008 (grupo PT); entre marzo 2003 y marzo 2006 (grupo IMRT) y entre junio 1994 y agosto 2000 (grupo 3D-CRT). Seguimiento: hasta 24 meses.	Edad, mediana: PT: 64 (rango 49 a 78) años; IMRT: 69 (rango 47 a 83) años; 3D-CRT: 70 (rango 54 a 82) años. Clasificación clínica del tumor, % (PT vs. IMRT vs. 3D-CRT): T1: 80 %, 80 %, 40 % T2: 20 %, 20 %, 51 % T3: 0 %, 0 %, 6 % desconocido: 1 %, 0 %, 3 %	PT con haz de barrido, n=95 Dosis: de 74,0 a 82,0 Gy (EBR) para la cohorte PBT. Administrada según práctica preferida en cada centro, entre 1,8 y 2,0 Gy por día.	IMRT, n=153 3D-CRT, n=123 Dosis: de 66,4 a 79,2 Gy para cohorte 3DCRT; de 75,6 a 79,2 Gy para cohorte IMRT. Administrada según práctica preferida en cada centro, entre 1,8 y 2,0 Gy por día.	Cambios en la calidad de vida (PROMs), medida con la escala PCSI (grupos PT y 3D-CRT) o con el instrumento EPIC (grupo IMRT).
Hoppe, 2014 (120)	OC prospectivo EE. UU.	Cáncer de próstata localizado Finalidad: NR	Pacientes tratados entre 2006 y 2010 (PT) y entre marzo 2003 y marzo 2006 (IMRT). Seguimiento: 2 años tras tratamiento.	Edad, promedio: IMRT: 69 (rango 46 a 84); PT: 66 (rango 40 a >89). Clasificación clínica del tumor, % IMRT vs. PT: T1: 73 y 74 % T2: 27 y 26 % T3: 0 y <1 %	PT de difusión pasiva, n=1.243 Dosis: 76 a 82 Gy; 1,8 a 2 Gy (RBE) por fracción.	IMRT, n=204 Dosis: de 75,6 a 79,4 Gy; 1,8 a 2 Gy (RBE) por fracción.	Calidad de vida medida con la escala EPIC-26

Tabla 68. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Lukez 2023 (121)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer de próstata localizado Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre 2002 y 2018 Seguimiento, mediana (PT vs. IMRT): 36 vs. 24 meses.	Edad promedio ± DE: 67 ± 7 años. Estadio tumoral: T1c 63,9 %, T2a 21,8 %, T2b 9,6 %, T2c 4,5 %, desconocido 0,3 %	PT con haz de barrido moderadamente hipofraccionada, n=485 Dosis mediana de radiación: 7000 cGy (rango, 6000-7250 cGy)	IMRT moderadamente hipofraccionada, n=287 Dosis mediana de radiación: 7020 cGy (rango, 6000-7020 cGy)	Calidad de vida (IPSS y EPIC)
Vapiwala 2021 (122)	OC retrospectivo EE. UU.	Adenocarcinoma de próstata en etapa temprana Finalidad definitiv	Pacientes tratados entre 1998 y 2018. Seguimiento, mediana (PT vs. IMRT): 43,9 y 80 meses.	Edad, mediana: 67 años (rango 41 a 89 años) Estadio tumoral: T1c 65,6 %, T2 33,6 %, desconocido 0,8 %	PT con haz de barrido moderadamente hipofraccionada, n=568 Dosis de radiación total: 6000-7250 cGy en fracciones diarias de 250-300 cGy	IMRT moderadamente hipofraccionada, n=1.282 Dosis de radiación total: 6000-7250 cGy en fracciones diarias de 250-300 cGy	Toxicidad aguda y crónica

3D-CRT: Radioterapia conformada tridimensional; ECA: ensayo controlado aleatorizado; EE. UU.: Estados Unidos; ERTOC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; IMPT: protonterapia de intensidad modulada; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RBE: efectividad biológica relativa; SLP: supervivencia libre de progresión

Cáncer testicular población adulta

Tabla 69. Características de los estudios incluidos sobre cáncer testicular en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Pasalic, 2020 (123)	OC retrospectivo, EE. UU.	Seminoma testicular Finalidad adyuvante	Pacientes tratados entre 2008 y 2019. Seguimiento, mediana: 61 meses (RIC 32 a 79).	Edad, mediana: 36 años (rango 17-65) grupo PT; 39 años (rango, 21-65) grupo RT. Estadio tumoral: IA 45,5 %, IB 9,1 %, IIA 18,2 %, IIB 27,3 %, IIC 0 % grupo PT; IA 36,4 %, IB 11,4 %, IIA 25 %, IIB 20,5 %, IIC 6,8 % grupo RT. T1 81,8 %, T2 9,1 %, T3 9,1 % grupo PT; T1 61,4 %, T2 29,5 %, T3 9,1 % grupo RT. N0 54,5 %, N1 18,2 %, N2 27,3 %, N3 0 % grupo PT; N0 47,7 %, N1 25 %, N2 20,5 %, N3 6,8 % grupo RT	PT con haz de barrido, n=11 Dosis mediana de radiación: 3000 cGy (rango 2000-3000 cGy)	RT basada en fotones 3D conformacional, n=44 Dosis mediana de radiación: 2600 cGy (rango 2000-3600 cGy)	Toxicidad aguda, recurrencia
EE. UU.: Estados Unidos; OC: Observacional comparativo; PT: protonterapia; RIC: rango intercuartílico; RT: radioterapia.							

6. Mama y sistema reproductor femenino

Cáncer de mama población adulta

Tabla 70. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de mama en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Chowdhary, 2019 (124)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer de mama no metastásico Tratamiento adyuvante	Pacientes diagnosticados entre 2004 y 2014 Seguimiento, mediana: 62,2 meses	Mediana de edad: 59 años grupo PT, 60 años grupo RT Estadio tumoral: 0 13,5 %, I 44,8 %, II 23 %, III 15,2 %, desconocido 3,6 % grupo RT; 0 10,1 %, I 46,2 %, II 27,3 %, III 12,8 %, desconocido 3,6 % grupo RT. pT0 2,9 %, pTis 13,4 %, pT1 56,8 %, pT2 20,7 %, pT3 5,3 %, pT4 0,9 % grupo PT; pT0 1,9 %, pTis 10 %, pT1 58,6 %, pT2 23,4 %, pT3 4,6 %, pT4 1,5 % grupo RT. pN0 69,8 %, pN1 17,8 %, pN2 8,4 %, pN3 4 % grupo PT; pN0 69 %, pN1 20 %, pN2 7,5 %, pN3 3,6 % grupo RT Sexo, % mujeres: 99,4 %	PT (no especificada), n=87 Dosis mediana de radiación: 60 Gy	RT basada en fotones (con o sin <i>boost</i> de electrones), n=723.621 Dsis mediana de radiación: 60,4 Gy	SG

Tabla 70. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de mama en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
DeCesaris, 2019 (125)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer de mama invasivo primario Tratamiento adyuvante	Pacientes tratados entre septiembre de 2015 y diciembre de 2017. Seguimiento: 29 % de los pacientes en PT, y 87 % de los pacientes en RT fueron seguidos a las 8 semanas postratamiento.	Edad, mediana: 53 años (rango, 24-78) Estadio tumoral: IA 7,7 %, IB 0 %, IIA 25,6 %, IIB 33,3 %, IIIA 15,4 %, IIIB 5,1 %, IIIC 10,3 %, desconocido 2,6 % grupo PT; IA 10,6 %, IB 4,3 %, IIA 14,9 %, IIB 25,5 %, IIIA 21,3 %, IIIB 12,8 %, IIIC 8,5 %, desconocido 2,1 % 97,4 % mujeres PT, 97,9 % mujeres RT	PT con escaneo de haz de lápiz, n=39 Dosis de radiación mediana: 60 Gy (rango, 45-70 Gy)	IMRT basada en fotones o 3D conformacional, n=47 Dosis de radiación mediana: 60 Gy (rango, 45-70 Gy)	Toxicidad aguda
Galland-Girodet, 2014 (126)	OC prospectivo EE. UU.	Carcinoma de mama pT1N0M0 invasivo Tratamiento adyuvante	Pacientes reclutados entre octubre de 2003 y abril de 2006 Mediana de tiempo de seguimiento: 82,5 meses (rango, 1,6-103,8 meses)	Mediana de edad: 61 años Estadio del tumor: pT1N0M0 Sexo, % mujeres: NR	PT con haz de barrido, n=19 Dosis de radiación: 32 Gy en 8 fracciones, 2 veces al día con un mínimo de 6 horas entre fracciones a lo largo de 4 días consecutivos	RT basada en fotones 3D conformacional, n=79 pacientes (60 recibieron una mezcla de fotones y electrones, y 19 solo fotones) Dosis de radiación: 32 Gy en 8 fracciones, 2 veces al día con un mínimo de 6 horas entre fracciones a lo largo de 4 días consecutivos	Satisfacción con el tratamiento, toxicidad crónica, control local, SG
Sayan, 2023 (127)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer de mama Tratamiento adyuvante	Periodo de estudio: NR Mediana de tiempo de seguimiento: 7,4 meses (rango, 0,7-33)	Edad promedio al diagnóstico: 49,3 años grupo PT, 49,2 años Estadio tumoral: T1 18 %, T2 55 %, T3 18 %, T4 9 % grupo PT; T1 15 %, T2 31 %, T3 42 %, T4 12 % grupo RT. Estadio tumoral: N0 27 %, N1 37 %, N2 27 %, N3 9 % grupo PT; N0 8 %, N1 58 %, N2 12 %, N3 22 % grupo RT	PT (no específica), n=1 pacientes Dosis media de radiación: 4797 cGy, media de 25 fracciones	RT basada en fotones (no específica), n=2 pacientes Dosis media de radiación: 4986 cGy, media de 25 fracciones	Toxicidad aguda y complicaciones reconstructivas

Tabla 70. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de mama en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Teichman 2018 (128)	Estudio transversal EE. UU.	Cáncer de mama en fase inicial Tratamiento adyuvante	Pacientes tratadas entre 2003 y 2012 Datos de desenlaces recogidos entre 4 y 10 años postratamiento	Mediana de edad al momento de la recogida de resultados: 72,5 años (rango (53-94 años) grupo PT; 70 años (rango, 46-86 años) grupo RT Estadio tumoral: 0 15 %, I 48 %, II 9 % grupo PT; 0 12 %, I 38 %, II 7 % grupo RT	PT hipofraccionada de mama parcial, n=72 Dosis de radiación: 40 CGE en 10 fracciones diarias	Irradiación de mama completa (RT) con rayos X, n=57 Dosis de radiación: 50 Gy, seguidos de un boost de 10 Gy	Calidad de vida medida a través de diferentes encuestas a las pacientes
3D-CRT: Radioterapia conformada tridimensional; ECA: ensayo controlado aleatorizado; EE. UU.: Estados Unidos; ERTOC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; RBE: efectividad biológica relativa; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión							

Cáncer uterino población adulta

Tabla 71. Características de los estudios incluidos sobre cáncer uterino en población adulta.

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Diseño OC sin emparejamiento entre grupos							
Anderson, 2022 (129)	OC retrospectivo EE. UU.	Cáncer endometrial Finalidad adyuvante	Pacientes tratados entre 2014 y 2020. Mediana de tiempo de seguimiento: 2,2 años (RIC, 1 a 2,8) grupo PT; 2,8 años (RIC, 0,7 a 4) .	Edad promedio: 67,4 años (DE 8,8) Estadio tumoral: I 16 %, II 4 %, III 45 %, IV 2 %	PT (no específica), n=2 Mediana de dosis de radiación: 45 Gy (rango, 45-50,4)	IMRT, n=45 Mediana de dosis de radiación: 45 Gy (rango, 45-50,4)	Calidad de vida (PRO-CTCAE)

Tabla 71. Características de los estudios incluidos sobre cáncer uterino en población adulta (continuación).

Primer autor y año	Diseño de estudio y país	Tipo de cáncer Finalidad tratamiento	Periodo de estudio y seguimiento	Población (edad, estadio tumor, sexo)	Intervención (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Comparador (número de pacientes, número de sesiones y dosis)	Desenlaces comparados
Xu, 2018 (130)	OC prospectivo y retrospectivo EE. UU.	Cáncer endometrial localmente avanzado Finalidad: NR	Pacientes tratados con PT entre noviembre de 2013 y abril de 2015 (cohorte prospectiva), y pacientes tratados con RT entre mayo de 2008 y julio de 2013 (cohorte retrospectiva) Mediana de tiempo de seguimiento: 33 meses (rango, 3-88 meses)	Mediana de edad: 66 años (rango, 60-74 años), grupo PT; 65 años (rango, 60-69 años) grupo RT Estadio tumoral: NR	PT con escaneo de haz de lápiz, n=7 pacientes Dosis, mediana (rango): 50,4 GyE (45-50,4 GyE)	IMRT, n=18 pacientes Dosis, mediana (rango): 45 GyE (rango, 45-50,4 GyE)	Toxicidad aguda
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DE: desviación estándar; EE. UU.: Estados Unidos; NR: no reportado; OC: observacional comparativo; PT: protonterapia; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; EE. UU.: Estados Unidos; OC: Observacional comparativo; PT: protonterapia; RT: radioterapia.							

ANEXO 5. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el dominio de seguridad y eficacia/efectividad

1. Cabeza y cuello

Cáncer de cavidad oral y faríngeo población pediátrica

Tabla 72. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica

Cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación d la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Grant, 2015 (38)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica Mortalidad	Moderado-alto A pesar de que no se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Moderado Criterios de inclusión y exclusión adecuados. Sin embargo, el grupo control incluye pacientes tratados en un rango de años mucho mayor al grupo intervención.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Los autores reportan que todos los pacientes completaron la RT sin interrupciones, por lo que no se esperan desviaciones en cuanto a intervenciones asignadas. Sin embargo, debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad primarios; RT: radioterapia.									

Cáncer de cavidad oral y faríngeo población adulta

Tabla 73. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta.

Cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Yoon, 2021 (39)	Seguridad EA agudos graves: Mucositis G3 y G4 según CTCAE 4.03	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo aunque no aportan referencia al mismo ni explicitan en el artículo los desenlaces de interés. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica SLP a los 2 años de finalizar el tratamiento	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo. .	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo aunque no aportan referencia al mismo ni explicitan en el artículo los desenlaces de interés. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	Moderado-alto
Blanchard, 2016 (40)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SLP a los 3 años del final de la radioterapia	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto

Tabla 73. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Bagley, 2020 (41)	Seguridad EA agudos graves: EA de G3 o más según CTCAE 5.0, durante el tratamiento o los 30 días posteriores	Alto La asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores confusores.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Manzar, 2020 (42)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SG al año del tratamiento	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y por el estado del seguro, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Romesser, 2016 (43)	Seguridad EA agudos graves: Dermatitis G3 según CTCAE 4.0 durante los 90 días posteriores al inicio del tratamiento (dermatitis, mucositis, disfagia)	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto

Tabla 73. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Romesser, 2016 (43)	Efectividad clínica SG al año después del tratamiento	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Youssef, 2022 (44)	Seguridad EA agudos graves: Mucositis G3 o superior según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018) durante los 180 días posteriores a completar el tratamiento	Alto Según autores, el tratamiento con PT estuvo determinado por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, así como el estado del seguro y la disponibilidad de la tecnología. Los grupos no están bien balanceados en su estado N ni mediana de tiempo de seguimiento, y aunque se realizan análisis ajustados los autores no descartan la posible influencia de otras variables en los resultados entre la que mencionan el nivel socioeconómico que no fue incluida.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto

Tabla 73. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Youssef, 2022 (44)	Efectividad clínica SLP	Alto Según autores, el tratamiento con PT estuvo determinado por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, así como el estado del seguro y la disponibilidad de la tecnología. Los grupos no están bien balanceados en su estadio N y la mediana de tiempo de seguimiento, y aunque se realizan análisis ajustados los autores no descartan la posible influencia de otra variables en los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
Zhang, 2017 (47)	Seguridad EA crónicos o tardíos graves: Osteorradionecrosis G3-G4, según CTCAE 4.0	Moderado-alto A pesar de que no se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio está aparentemente bien balanceado, excepto en el estadiaje T1-2 (más casos en PT)	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad primarios; RT: radioterapia.

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales población adulta

Tabla 74. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta.

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Chou, 2021 (48)	Seguridad EA agudos graves: Dermatitis G3 que requieran cura de heridas durante el tratamiento según CTCAE 4.03	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo. .	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo aunque no aportan referencia al mismo ni explicitan en el artículo los desenlaces de interés. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica SLP a los dos años	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo aunque no aportan referencia al mismo ni explicitan en el artículo los desenlaces de interés. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	Moderado-alto
Li, 2021 (50)	Seguridad EA agudos graves: EA G3 o superior según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018) durante los 90 días posteriores a la finalización de tratamiento	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto

Tabla 74. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Li, 2021 (50)	Efectividad clínica SLP a los dos años	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Alterio, 2020 (51)	Seguridad EA agudos graves: Mucositis G3 según CTCAE 4.03 durante el tratamiento	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	NI
	Efectividad clínica SLP a los dos años	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	NI No hay información.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	NI

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad y/o efectividad clínica primarios; PT: protonterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

2. Sistema nervioso central

Gliomas, glioblastomas y gliosarcomas población adulta

Tabla 75. Valoración del riesgo de sesgo del ECA sobre gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta.

Gliomas/glioblastomas/gliosarcomas							
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo por el proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo por desviaciones de la intervención planificada	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo por medición de los desenlaces	Riesgo de sesgo por selección de los resultados reportados	Evaluación global
Brown 2021 (53)	Seguridad EA agudos graves: EA G3-G4 según CTCAE v.4.0	Alto Los autores no describieron el ocultamiento de esta.	Alto Estudio no ciego. Hubo desviaciones de la intervención: un paciente cambió de terapia y otro recibió tanto terapia de protones como fotones; ambos fueron incluidos en el análisis por intención de tratar.	Alto Alta proporción de participantes que no llegaron a recibir terapia dentro del ECA después de aleatorización en el brazo de protonterapia	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo El desenlace fue preespecificad en el protocolo.	Alto El ensayo no describió la generación ni ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego.
	Efectividad clínica SLP según RANO (<i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>)	Alto Los autores no describieron el ocultamiento de esta.	Alto Estudio no ciego. Hubo desviaciones de la intervención: un paciente cambió de terapia y otro recibió tanto terapia de protones como fotones; ambos fueron incluidos en el análisis por intención de tratar.	Alto Alta proporción de participantes que no llegaron a recibir terapia dentro del ECA después de aleatorización en el brazo de protonterapia	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo El desenlace fue preespecificad en el protocolo.	Alto El ensayo no describió la generación ni ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; SLP: supervivencia libre de progresión.

Tabla 76. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta.

Gliomas /glioblastomas/gliosarcomas en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Adeberg, 2017 (54)	Seguridad EA agudos graves: EA G3 según CTCAE v.4.03	Moderado-alto A pesar de que no se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica SLP, mediana	Moderado-alto A pesar de que no se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	NI
Jhaveri, 2018 (56)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SG a los 5 años	Moderado-alto A pesar de que no se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio ajusta por pesos de puntuación de propensión entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	

Tabla 76. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Gliomas /glioblastomas/gliosarcomas en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Matsuda, 2023 (55)	Seguridad EA agudos graves: EA G3 según CTCAE v5.0	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por preferencia del paciente, el estudio realiza emparejamiento mediante pesos de puntuación de propensión entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo, aunque no lo hemos podido recuperar. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica SLP, mediana	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por preferencia del paciente, el estudio realiza emparejamiento mediante puntuación de propensión entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo, aunque no lo hemos podido recuperar. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	Moderado-alto
Ritterbusch, 2021 (57)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SG	Alto No se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	NI No se especificó que hubiese pérdidas	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad y/o efectividad clínica primarios; PT: protonterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Meduloblastoma población adulta

Tabla 77. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre meduloblastoma en población adulta.

Meduloblastoma en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Brown, 2013 (58)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SLP a los dos años	Alto No se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Moderado Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos. Sin embargo, el grupo control incluye pacientes tratados en un rango de años mayor al grupo intervención.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Todos los pacientes completaron la intervención prescrita, excepto uno del grupo control. Sin embargo, debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las coinervenciones.	Bajo No hubo pérdidas	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad y/o efectividad clínica primarios; SLP: supervivencia libre de progresión.									

Neuroma acústico o schwannoma vestibular población adulta

Tabla 78. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre neuroma acústico o schwannoma vestibular población adulta.

Neuroma acústico o schwannoma vestibular población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Kuchler, 2022 (59)	Seguridad EA crónicos o tardíos graves: Deterioro auditivo, según Gardner-Robertson (clases III-IV) a los 60 meses	Moderado-alto La asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio no parece bien balanceado pero se controló por potenciales factores confusores	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	NI	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo aunque no aportan referencia al mismo ni explicitan en el artículo los desenlaces de interés. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	NI
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA: No aplicable; NI: no informado									

Metástasis leptomeníngea población adulta

Tabla 79. Valoración del riesgo de sesgo del ECA sobre metástasis leptomeníngea en población adulta.

Metástasis leptomeníngea							
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo por el proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo por desviaciones de la intervención planificada	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo por medición de los desenlaces	Riesgo de sesgo por selección de los resultados reportados	Evaluación global
Yang 2022 (60)	Seguridad EA agudos graves: EA G3 y G4	Alto Los autores no describieron la generación de secuencia de aleatorización, ni el ocultamiento de esta	Alto Estudio no ciego. Posteriormente a la terapia de radiación, los pacientes siguieron con terapias sistémicas a criterio de su médico, lo cual podría haber provocado un desbalance en las intervenciones concomitantes.	Bajo Hubo pérdidas menores al 5 %.	Algunas dudas El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo El desenlace fue preespecificado e el protocolo con el mismo tiempo de seguimiento.	Alto El ensayo no describió la generación ni ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego.
	Efectividad clínica SLP a los dos años	Alto Los autores no describieron la generación de secuencia de aleatorización, ni el ocultamiento de esta	Alto Estudio no ciego. Posteriormente a la terapia de radiación, los pacientes siguieron con terapias sistémicas a criterio de su médico, lo cual podría haber provocado un desbalance en las intervenciones concomitantes.	Bajo Hubo pérdidas menores al 5 %.	Algunas dudas El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo El desenlace fue preespecificado e el protocolo con el mismo tiempo de seguimiento.	Alto El ensayo no describió la generación ni ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego.
EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; PT: protonterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; SNC: sistema nervioso central.							

3. Tórax

Cáncer de pulmón población adulta

Tabla 80. Valoración del riesgo de sesgo del ECA sobre cáncer de pulmón en población adulta.

Cáncer pulmonar							
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo por el proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo por desviaciones de la intervención planificada	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo por medición de los desenlaces	Riesgo de sesgo por selección de los resultados reportados	Evaluación global
Liao 2018 (61)	Seguridad EA agudos graves: Neumonitis por radiación G3 o superior al año, según CTCAE 3.0	Alto Los autores no describieron la generación de secuencia de aleatorización, ni el ocultamiento de esta.	Alto Estudio no ciego. Además, hubo desviaciones debido a pacientes que decidieron cambiar de terapia. Los autores del estudio también mencionan una curva de aprendizaje en relación con la intervención de uno de los brazos (protonterapia).	Bajo Hubo pérdidas menores al 5 %.	Algunas dudas El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo El desenlace fue preespecificado en el protocolo con el mismo tiempo de seguimiento.	Alto El ensayo no describió la generación ni ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego.
	Efectividad clínica SG, mediana del tiempo de supervivencia	Alto Los autores no describieron la generación de secuencia de aleatorización, ni el ocultamiento de esta.	Alto Estudio no ciego. Además, hubo desviaciones debido a pacientes que decidieron cambiar de terapia. Los autores del estudio también mencionan una curva de aprendizaje en relación con la intervención de uno de los brazos (protonterapia).	Bajo Hubo pérdidas menores al 5 %.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo El desenlace fue preespecificado en el protocolo con el mismo tiempo de seguimiento.	Alto El ensayo no describió la generación ni ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G3: grado 3; SG: supervivencia global.							

Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta.

Cáncer de pulmón en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Suh, 2022 (63)	Seguridad EA agudos graves: Neumonitis de radiación G3 según CTCAE v5.0	Alto No se especifican lo criterios de asignación a cada grupo y el estudio realiza emparejamiento y análisis ajustados. A pesar de ello, los autores no descartan la posible influencia d otras variables en los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SLP	Alto No se especifican lo criterios de asignación a cada grupo y el estudio realiza emparejamiento y análisis ajustados. A pesar de ello, los autores no descartan la posible influencia d otras variables en los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
Wang, 2016 (72)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Higgins, 2017 (73)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación)..

Cáncer de pulmón en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Higgins, 2017 (73)	Efectividad clínica SG a los 5 años	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo dependió de características del paciente y estado del seguro, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Kim, 2021 (64)	Seguridad EA agudos graves: Esofagitis G3/ G4 según CTCAE v.5	Alto No se especifican lo criterios de asignación a cada grupo. A pesar de que el estudio realiza emparejamiento entre grupos, los autores no descartan la posible influencia de otra variables en los resultados (25 vs. 50 para PT).	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SG a los 2 años	Alto No se especifican lo criterios de asignación a cada grupo. A pesar de que el estudio realiza emparejamiento entre grupos, los autores no descartan la posible influencia de otra variables en los resultados (25 vs. 50 para PT).	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto

Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Cáncer de pulmón en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Boyce-Fappiano, 2021 (74)	Seguridad EA agudos graves: Neumonitis G3-G4, según CTCAE 5.0	Alto No se especifican los criterios de asignación a cada grupo. A pesar de que el estudio realiza análisis ajustados, las dos cohortes no están balanceadas (en PT, más casos en estadio II y IV y otras diferencias en las intervenciones realizadas) y los autores no descartan la posible influencia de otras variables en los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SLP al año	Alto No se especifican los criterios de asignación a cada grupo. A pesar de que el estudio realiza análisis ajustados, las dos cohortes no están balanceadas (en PT, más casos en estadio II y IV y otras diferencias en las intervenciones realizadas) y los autores no descartan la posible influencia de otras variables en los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
Kim, 2019 (65)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Cáncer de pulmón en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Kim, 2019 (65)	Efectividad clínica SG a los 6 meses	Moderado-alto La asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y el estudio no parece bien balanceado, pero se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Remick, 2017 (75)	Seguridad EA agudos graves: Esófagitis (disfagia y/o odinofagia) G3 según CTCAE v4.0	Alto Se desconocen los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece del todo bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SLP al año	Alto Se desconocen los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece del todo bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto

Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Cáncer de pulmón en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Yang, 2022 (76)	Seguridad EA agudos graves: Toxicidad pulmonar G3-G5 según los criterios de toxicidad RTOG	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del, el estudio está aparentemente bien balanceado, excepto para el estado de rendimiento (peor en PT).	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica SG al año	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del, el estudio está aparentemente bien balanceado, excepto para el estado de rendimiento (peor en PT).	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Yu, 2019 (66)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SG al año	Moderado-alto La asignación a cada grupo fue por criterio del clínico o estado del seguro y el estudio no parece bien balanceado. Aun así, se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto

Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Cáncer de pulmón en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Yu, 2022 (67)	Seguridad EA crónicos o tardíos graves: Supervivencia libre de neumonitis G3+ a 1 año según CTCAE v.5	Alto Según autores, el tratamiento con PT fue por criterio del clínico y por el estado del seguro. Los grupos no están bien balanceados en las pausas de tratamiento y discontinuación prematura (mayores en PT) y no fueron factibles emparejamientos por lo que los autores no descartan la posible influencia de otra variables en los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SG al año	Alto Según autores, el tratamiento con PT fue por criterio del clínico y por el estado del seguro. Los grupos no están bien balanceados en las pausas de tratamiento y discontinuación prematura (mayores en PT) y no fueron factibles emparejamientos por lo que los autores no descartan la posible influencia de otra variables en los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto

Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Cáncer de pulmón en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Zou, 2020 (68)	Seguridad EA agudos graves: Esofagitis aguda G3-G4 según CTCAE v.4 hasta los 90 días postradiación	Alto La asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, preferencias del paciente o estado del seguro, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SLP	Alto La asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, preferencias del paciente o estado del seguro, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
Cortiula, 2024 (69)	Seguridad EA agudos graves: Linfocitopenia G3+	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Seo, 2023 (70)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 81. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Cáncer de pulmón en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Seo, 2023 (70)	Efectividad clínica SLP a los 2 años	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico, el estudio está aparentemente bien balanceado, excepto en FEV1 y DLCO (peores en PT). No obstante, los modelos ajustados van en la misma dirección que el univariado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Palma, 2020 (71)	Seguridad EA agudos graves: Dermatitis de radiación G3 según CTCAE v.3	Moderado-alto El estudio es un análisis secundario de un ECA. Sin embargo, la selección de pacientes para este análisis depende de la disponibilidad del desenlace, lo que puede introducir sesgo. Aun así, los grupos están bien balanceados para las variables consideradas.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Alto El protocolo del estudio no menciona el desenlace reportado.	Alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad y/o efectividad clínica primarios; PT: protonterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.									

4. Sistema digestivo

Cáncer esofágico población adulta

Tabla 82. Valoración del riesgo de sesgo del ECA sobre cáncer esofágico en población adulta..

Cáncer esofágico en población adulta							
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo por el proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo por desviaciones de la intervención planificad	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo por medición de los desenlaces	Riesgo de sesgo por selección de los resultados reportados	Evaluación global
Lin 2020 (92)	Seguridad EA agudos graves: EA totales G3+, relacionados con el tratamiento	Alto Los autores no describieron el ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Moderado Estudio no ciego. No hay información sobre posibles desviaciones según el contexto del ensayo.	Alto Alta proporción de participantes que no llegaron a recibir terapia dentro del ECA después de aleatorización	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no impresiona riesgo por reporte selectivo.	Alto El ensayo no describió el ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego y hubo pérdidas importantes.
	Efectividad clínica SLP a los 3 años	Alto Los autores no describieron el ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Moderado Estudio no ciego. No hay información sobre posibles desviaciones según el contexto del ensayo.	Alto Alta proporción de participantes que no llegaron a recibir terapia dentro del ECA después de aleatorización	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no impresiona riesgo por reporte selectivo.	Alto El ensayo no describió el ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego y hubo pérdidas importantes.

Tabla 83. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer esofágico en población adulta.

Cáncer esofágico en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Fang, 2018 (93)	Seguridad EA agudos graves: Linfocitopenia G4 según CTCAE v4.0	Alto No o se especifican los criterios de asignación a cada grupo y no se controló por potenciales factores de confusión, mientras que para otros desenlaces del estudio sí que se hizo.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SG (cociente de riesgos instantáneos)	Moderado-alto A pesar de que no se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
DeCesaris, 2020 (96)	Seguridad EA agudos graves: EA totales G4+ según CTCAE v5.0	Moderado-alto A pesar de que no se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica SG a los 18 meses	Moderado-alto A pesar de que no se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto

Tabla 83. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer esofágico en población adulta (continuación).

Cáncer esofágico en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Bhangoo, 2020 (94)	Seguridad EA agudos graves: EA totales G3 (incluye linfocitopenia de G3+) según CTCAE v4.0	Alto La asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y sujeto a la aprobación del seguro, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las coinervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SLP a 1 año	Alto La asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y sujeto a la aprobación del seguro, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las coinervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
Choi, 2022 (95)	Seguridad EA agudos graves: Linfocitopenia G4	Alto No o se especifican lo criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las coinervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo, aunque no lo hemos podido recuperar. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	Alto

Tabla 83. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer esofágico en población adulta (continuación).

Cáncer esofágico en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Choi, 2022 (95)	Efectividad clínica SG a los 2 años	Alto No o se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo, aunque no lo hemos podido recuperar. A pesar de esto, no parece que exista riesgo de reporte selectivo.	Alto
Makishima, 2015 (97)	Seguridad EA crónicos graves: EA totales G4	Alto No o se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Suh, 2021 (98)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SLP a los 5 años	Alto No o se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto

Tabla 83. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer esofágico en población adulta (continuación).

Cáncer esofágico en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Xi, 2017 (99)	Seguridad EA agudos graves: Esofagitis G3 según CTCAE v3.0	Alto No o se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las coinervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica SLP a los 5 años	Alto No o se especifican los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las coinervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
Garant, 2019 (100)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Shiraishi, 2018 (101)	Seguridad EA agudos graves: Linfocitopenia G4 según CTCAE v4.0	Moderado-alto A pesar de que el seguro médico afectó a la asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificación de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las coinervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto

Tabla 83. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer esofágico en población adulta (continuación).

Cáncer esofágico en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificación d la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Shiraishi, 2018 (101)	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
EA: efectos adversos; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; G3: grado 3; G4+: grado 4 o superior; NA: no aplica; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.									

Cáncer pancreático población adulta

Tabla 84. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre cáncer pancreático en población adulta.

Cáncer pancreático en población pediátrica									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Maemura, 2017 (102)	Seguridad EA crónicos o tardíos graves: EA totales G4 según CTCAE v4.0	Moderado-alto A pesar de que no se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo, pero sin referenciarlo. Aun así, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto

Tabla 84. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre cáncer pancreático en población adulta (continuación).

Cáncer pancreático en población pediátrica									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Maemura, 2017 (102)	Efectividad clínica SG a 1 año	Moderado-alto A pesar de que no se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo, pero sin referenciarlo. Aun así, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EA: efectos adversos; G4: grado 4; RT: radioterapia; SG: supervivencia global.									

Hepatocarcinoma población adulta

Tabla 85. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre hepatocarcinoma en población adulta.

Hepatocarcinoma en población pediátrica									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Cheng, 2020 (103)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 85. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre hepatocarcinoma en población adulta (continuación).

Hepatocarcinoma en población pediátrica									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Cheng, 2020 (103)	Efectividad clínica SG	Moderado-alto A pesar de que no se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Moderado Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos. Sin embargo, los autores declaran un potencial sesgo de selección.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Hasan, 2019 (104)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SG a 1 año	Moderado-alto A pesar de que no se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Moderado Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos. Sin embargo, los autores declaran un potencial sesgo de selección.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Sanford, 2019 (105)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 85. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre hepatocarcinoma en población adulta (continuación).

Hepatocarcinoma en población pediátrica									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Sanford, 2019 (105)	Efectividad clínica SG a los 2 años	Alto Según autores, el tratamiento con PT estuvo determinado por el estado del seguro y la disponibilidad de la tecnología, no por criterios médicos o biológicos. Los grupos no están bien balanceados, y aunque se realizan análisis ajustados los autores no descartan la posible influencia de otra variables en los resultados.	Moderado Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos. Sin embargo, los autores declaran un potencial sesgo de selección.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones.	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Los autores reportan existencia de protocolo, pero sin referenciarlo. Igualmente, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
De, 2021 (106)	Seguridad EA agudos graves: Linfocitopenia G3+ según CTCAE v4.0	Alto No se especifica los criterios de asignación a cada grupo. El estudio no está bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica Mediana de tiempo de SG	Moderado-alto No se especifica los criterios de asignación a cada grupo. El estudio no está bien balanceado, pero se realizan análisis ajustados que confirman lo análisis univariantes.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto

Tabla 85. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre hepatocarcinoma en población adulta (continuación).

Hepatocarcinoma en población pediátrica									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Hsieh, 2024 (107)	Seguridad EA agudos graves: Linfocitopenia G3/G4	Moderado-alto Según autores, el tratamiento con PT estuvo determinado por el estado del seguro y preferencias del paciente. Los grupos no están balanceados, pero se controló por posibles factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo No se reporta protocolo, pero no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica SLP a 1 año	Moderado-alto Según autores, el tratamiento con PT estuvo determinado por el estado del seguro y preferencias del paciente. Los grupos no están balanceados, pero se controló por posibles factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo No se reporta protocolo, pero no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad y/o efectividad clínica primarios; PT: protonterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.									

Cáncer anal población adulta

Tabla 86. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño OC sobre cáncer anal en población adulta.

Cáncer anal en adultos									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Mohiuddin 2021 (108)	Seguridad EA agudos: EA agudos totales G3+	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica SLP	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por criterio del clínico y/o preferencias del paciente, el estudio está aparentemente bien balanceado.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
EA: efectos adversos; G3: grado 3; SLP: supervivencia libre de progresión									

5. Sistema genitourinario

Cáncer de próstata población adulta

Tabla 87. Valoración del riesgo de sesgo del estudio con diseño ECA sobre cáncer de próstata en población adulta.

Cáncer de próstata							
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo por el proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo por desviaciones de la intervención planificada	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo por medición de los desenlaces	Riesgo de sesgo por selección de los resultados reportados	Evaluación global
Khmelevsky, 2018 (109)	Seguridad EA agudos graves: EA genitourinarios G3/G4	Alto La generación de secuencia de aleatorización es inadecuada (orden de admisión en el estudio).	Moderado Estudio no ciego. No hay información sobre posibles desviaciones según el contexto del ensayo.	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no impresiona riesgo por reporte selectivo.	Alto El ensayo no describió la generación ni ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego.
	Efectividad clínica SG 5 años	Alto Los autores no describieron el ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Moderado Estudio no ciego. No hay información sobre posibles desviaciones según el contexto del ensayo.	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no impresiona riesgo por reporte selectivo.	Alto El ensayo no describió la generación ni ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Además, no fue ciego.
EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; SG: supervivencia global							

Tabla 88. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de próstata en población adulta.

Cáncer de próstata en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Barsky, 2021 (110)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica Mortalidad por todas las causas	Alto No o se especifica los criterios de asignación a cada grupo, y aunque el estudio realiza emparejamiento, no queda del todo balanceado por alguna característica.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
Dutz, 2019 (111)	Seguridad EA agudos graves: EA genitourinarios G3 según CTCAE v4.0 durante los 3 primeros meses postradiación	Moderado-alto A pesar de que no se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fang, 2015 (112)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Liu, 2021 (113)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 88. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de próstata en población adulta (continuación).

Cáncer de próstata en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Liu, 2021 (113)	Efectividad clínica SG a los 10 años	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por preferencias del paciente y el rol del proveedor, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
Pan, 2018 (114)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Santos, 2019 (115)	Seguridad EA agudos graves EA gastrointestinales G3 o superior según CTCAE v3.0 durante los primeros 90 días postradiación	Moderado-alto A pesar de que la asignación a cada grupo fue por preferencias del paciente y el rol del proveedor, el estudio realiza emparejamiento entre grupos.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Moderado-alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sheets, 2012 (116)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 88. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de próstata en población adulta (continuación).

Cáncer de próstata en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Yu, 2013 (117)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bai, 2020 (118)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gray, 2013 (119)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hoppe, 2014 (120)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lukez 2023 (121)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 88. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de próstata en población adulta (continuación).

Cáncer de próstata en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Vapiwala, 2021 (122)	Seguridad EA agudos graves EA genitourinarios G3+ según CTCAE v4.0 durante los 3 primeros meses postradiación	Alto No o se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Alto Hubo una pérdida de >20 %.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad y/o efectividad clínica primarios; PT: protonterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.									

Cáncer testicular población adulta

No se valoró el riesgo de sesgo del estudio sobre cáncer testicular en población adulta por no haber estudios que reportaran evidencia sobre los desenlaces primarios.

6. Mama y sistema reproductor femenino

Cáncer de mama población adulta

Tabla 89. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de mama en población adulta.

Cáncer de mama población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Chowdary, 2019 (124)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica SG a los 5 años	Alto La asignación a cada grupo estuvo determinada por múltiples factores. Los grupos no están bien balanceados y, aunque se realizan análisis ajustados, los autores no descartan la posible influencia de otra variables en los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Bajo Si bien el ensayo no fue ciego, el desenlace es objetivo y fue medido de forma apropiada.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
DeCesaris, 2019 (125)	Seguridad EA agudos graves: EA cutáneos totales G4+	Alto Los criterios de asignación a cada grupo dependían mayoritariamente de las preferencias del paciente y estado del seguro, y el estudio no estaba balanceado para todas las variables potencialmente confusoras.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 89. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer de mama en población adulta (continuación).

Cáncer de mama población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Galland-Girodet, 2014 (126)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sayan, 2023 (127)	Seguridad EA agudos graves: EA totales G4+	Alto No se especifica los criterios de asignación a cada grupo, y el estudio no estaba balanceado para todas las variables potencialmente confusoras, lo cual puede afectar los resultados.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Teichman, 2018 (128)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; NA: No aplica ya que no hubo desenlaces de seguridad y/o efectividad clínica primarios; PT: protonterapia; SG: supervivencia global.									

Cáncer uterino población adulta

Tabla 90. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios con diseño OC sobre cáncer uterino en población adulta.

Cáncer uterino en población adulta									
Autor, año	Desenlace	Riesgo de sesgo de confusión	Riesgo de sesgo de selección de participantes	Riesgo de sesgo de clasificació de la intervención	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones asignadas	Riesgo de sesgo por pérdida de datos	Riesgo de sesgo de medida de los desenlaces	Riesgo de sesgo por reporte selectivo	Evaluación global
Anderson, 2022 (129)	Seguridad NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Xu, 2018 (130)	Seguridad EA agudos graves: EA totales G3/ G4 según CTCAE v4.0	Alto No o se especifica los criterios de asignación a cada grupo, el estudio no parece bien balanceado y no se controló por potenciales factores de confusión.	Bajo Criterios de inclusión y exclusión parecen adecuados e iguales para ambos grupos.	Bajo No se espera que haya errores en la clasificació de intervención y control, al provenir la información del historial clínico del paciente.	Moderado Debido a la naturaleza de intervención y control, los participantes y profesionales de salud no fueron ciegos a estos, por lo que no se puede descartar un desbalance entre las cointervenciones	Bajo No hubo pérdidas.	Moderado El estudio no fue ciego y el desenlace es subjetivo.	Bajo Si bien los autores no reportan protocolo, no parece que exista riesgo por reporte selectivo.	Alto
	Efectividad clínica NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; NA: no aplicable									

ANEXO 6. Tablas de extracción de resultados de los estudios incluidos en los dominios de seguridad y eficacia/efectividad clínicas

1. Cabeza y cuello

Cáncer de cavidad oral y faríngeo población pediátrica

Tabla 91. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Grant, 2015 (38) (OC)	Dermatitis G2 y G3, según CTCAE 4.0, durante el tratamiento	13	7 (54 %)	11	6 (55 %)	p=1	
	Disfagias G2 y G3, según CTCAE 4.0, durante el tratamiento	13	0 (0 %)	11	3 (27 %)	p=0,08	
	Otitis externa G2 y G3, según CTCAE 4.0, durante el tratamiento	13	1 (8 %)	11	2 (18 %)	p=0,58	
	Mucositis G2 y G3, según CTCAE 4.0, durante el tratamiento	13	6 (46 %)	11	10 (91 %)	p<0,05	
EA crónicos o tardíos							
ND							
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Grant, 2015 (38) (OC)	*Fallecidos entre 2 meses y 18 años (mediana 35 meses)	13	0 (0 %)	11	0 (0 %)	NE	
Calidad de vida							
ND							

Tabla 91. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población pediátrica (contin uación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Progresión							
Grant, 2015 (38) (OC)	*Fallecidos entre 2 meses y 18 años (mediana 35 meses)	13	0 (0 %)	11	0 (0 %)	NE	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; G2: grado 2; G3: grado 3; ND: información no disponible; NE: información no especificada; OC: observacional comparativo							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

Cáncer de cavidad oral y faríngeo población adulta

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Yoon, 2021 (39) – OC emparejado	*Mucositis grados 3 y 4 según CTCAE 4.03*	36	5 (13,9 %)	36	15 (41,7 %)	NE	p=0,012 para comparar la distribución de grados (G0, G1, G4) entre grupos, no para comparar la proporción agregada de G3+G4. Esto aplica a todos los AE de este estudio. También hay información sobre dermatitis G3-4 y G1-2.
	Mucositis grados 1 y 2 según CTCAE 4.03	36	31 (86,1 %)	36	21 (58,4 %)	NE	
	*Pérdida de peso G3	36	5 (13,9 %)	36	10 (27,8 %)	NE	p= 0,071

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Yoon, 2021 (39) – OC emparejado	Pérdida de peso grados 1 y 2	36	25 (69,4 %)	36	19 (52,8 %)		También incluye información sobre la cantidad de analgésico suministrado mediante un algoritmo de cuantificación y sobre el uso de sonda gástrica
Blanchard, 2016 (40) – OC emparejado	Personas que requirieron sonda gástrica durante el tratamiento	50	12 (24 %)	100	38 (38 %)	OR= 0,53 [0,24–1,15] (p=0,11)	
	Personas que requirieron sonda gástrica a los tres meses de finalizar el tratamiento	50	6 (12 %)	100	23 (23 %)	OR= 0,43 [0,16–1,17] (p= 0,10)	
	Pérdida de peso >20 % a los tres meses de finalizar el tratamiento	NR	4 (8,3 %)	NR	13 (13,5 %)	OR= 0,64 [0,19–2,11] (p= 0,46)	También hay información sobre un indicador combinado: personas que requirieron sonda o pérdida de peso >20 %
	Xerostomía G2 o 3 a los tres meses de finalizar el tratamiento	50	21 (42 %)	NR	60 (61,2 %)	OR= 0,38 [0,18–0,79] (p= 0,009)	
	Fatiga G2 o 3 a los tres meses de finalizar el tratamiento	NR	20 (40,8 %)	NR	34 (36,2 %)	OR= 1,1 [0,53–2,27] (p= 0,80)	También hay información sobre pacientes con visita a emergencias u hospitalización no planeada durante el tratamiento
Bagley, 2020 (41) - OC	*EA de G3 o más según CTCAE 5.0, durante el tratamiento o los 30 días posteriores*	14	6 (43 %)	IMRT: 40 SBRT: 15	IMRT: 24 (60 %) SBRT: 0 (0 %)	p < 0,05 (PT vs. SBRT)	Solo presentaron el p valor resultante de comparar la intervención con SBRT. También se reportaron la disfagia y la dermatitis G3, la mucositis G3 y G4 y la toxicidad G1 y G2 solo para SBRT.
	Pacientes a los que se les colocó una sonda gástrica durante el tratamiento o los 90 días posteriores	14	3 (21 %)	IMRT: 40 SBRT: 15	IMRT: 14 (35 %) SBRT: 1 (7 %)	NE	
Manzar, 2020 (42) - OC	Colocación de la sonda gástrica durante el tratamiento o los 30 días posteriores	46 (tasa de respuesta postratamiento 89,1 %)	19,6 %	259 (tasa de respuesta postratamiento 70,3 %)	46,3 %	OR =0,27 [0,12-0,59] (p=0,001)	La mayoría de las sondas se colocaron durante el tratamiento (94 %)

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Manzar, 2020 (42) - OC	Porcentaje de pérdida de peso (media)	46 (tasa de respuesta postratamiento 89,1 %)	3,89 %	259 (tasa de respuesta postratamiento 70,3 %)	5,92 %	p=0,037	
	Hospitalizaciones durante o hasta los 60 días de completar el tratamiento	46 (tasa de respuesta postratamiento 89,1 %)	8,7 %	259 (tasa de respuesta postratamiento 70,3 %)	31,3 %	OR=0,21 [0,07-0,6] (p=0,0009)	La mayoría de las hospitalizaciones ocurrieron durante los 30 días después de finalizar el tratamiento. También se reportan resultados sobre el uso de narcótico al final del tratamiento
	Diferencia media de los grados de gravedad de mucositis entre después del tratamiento y basal, según CTCAE 4.03	46	1,32	259	1,7	p=0,004	
	Diferencia media de los grados de gravedad de dermatitis entre después del tratamiento y basal, según CTCAE 4.03	46	1,88	259	1,67	p=0,07	También hay información sobre dolor, dolor oral, pérdida de peso, anorexia, disfagia, boca seca e infección de la mucosa.
Romesser, 2016 (43) - OC	*Dermatitis G3 según CTCAE 4.0 durante los 90 días posteriores al inicio del tratamiento (dermatitis, mucositis, disfagia)	18	5 (27,8 %)	23	8 (34,8 %)	NE	p=0,032 para comparar la distribución desagregada de grados (G0, G1,..., G4), no para comparar la proporción agregada de G3+G4. Esto aplica a todos los AE de este estudio. No hubo toxicidades G4.
	*Mucositis G3 según CTCAE 4.0 durante los 90 días posteriores al inicio del tratamiento (dermatitis, mucositis, disfagia)	18	0 (0 %)	23	2 (8,7 %)	NE	P=0,005 al comparar los grados desagregados. También se reportó náusea G3, disfagia G3-G4 y fatiga G3. No hubo toxicidades G4.
	Fatiga G1-G2 según CTCAE 4.0 durante los 90 días posteriores al inicio del tratamiento (dermatitis, mucositis, disfagia)	18	7 (38,9 %)	23	21 (91,3 %)	NE	P=0,002 al comparar los grados desagregados. También se reportó mucositis, dermatitis, náusea, disfagia y disgeusia G1-G2.
	Pacientes que requirieron sonda gástrica profiláctica o efectiva	18	0 (0 %)	23	0 (0 %)	NE	También hay información sobre los pacientes que necesitaron traqueotomía y los que necesitaron parar el tratamiento

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Youssef, 2022 (44) - OC	*Mucositis G3 o superior según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018) durante los 180 días posteriores a completar el tratamiento	58	6 (10 %)	234	30 (13 %)	NE	p=0,003 al comparar la distribución desagregada de grados (G0, G1,..., G3+).
	*Pérdida de peso G3 o superior según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018) durante los 180 días posteriores a completar el tratamiento	58	3 (5 %)	234	28 (12 %)	NE	p<0,001 para la comparación desagregada También hay información sobre dolor oral, dermatitis, xerostomía, disgeusia, disfagia, fatiga, ronquera y náusea G3 o superior.
	Fatiga G1-G2 según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018) durante los 180 días posteriores a completar el tratamiento	58	47 (81 %)	234	222 (95 %)	NE	p<0,001 para la comparación desagregada También hay información sobre dolor oral, dermatitis, xerostomía, disgeusia, disfagia, mucositis, pérdida de peso, ronquera y náusea G1-G2.
	Pacientes que requirieron sonda gástrica	58	4 (7 %)	234	29 (12 %)	p<0,001	
EA crónicos o tardíos							
Blanchard, 2016 (40) – OC emparejado	Personas que requirieron sonda gástrica después de un año de finalizar el tratamiento	50	1 (2 %)	100	7 (7,8 %)	OR= 0,16 [0,02–1,37] (p=0,09)	
	Pérdida de peso >20 % después de un año de finalizar el tratamiento	50	3 (6,7 %)	100	17 (19,3 %)	OR= 0,28 [0,08–1,05] (p=0,06)	También hay información sobre un indicador combinado: personas que requirieron sonda o pérdida de peso >20 %
	Xerostomía G2 o 3 después de un año de finalizar el tratamiento	50	21 (42 %)	100	42 (47,2 %)	OR= 0,63 [0,30–1,33] (p=0,23)	
	Fatiga G2 o 3 después de un año de finalizar el tratamiento	50	7 (14,6 %)	100	17 (22,1 %)	OR= 0,5 [0,18–1,36] (p=0,17)	

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Bagley, 2020 (41) – OC	*Eventos tardíos de G3 o más según CTCAE 5.0, a partir de los 30 días de finalizar el tratamiento	14	4 (28,6 %)	IMRT: 40 SBRT: 15	IMRT: 25 (62,5 %) SBRT: 3 (20 %)	NE	p=0,28 al comparar los EA G4 y G5 (p=0,28). También hay información sobre osteonecrosis, fibrosis y hemorragia G3 o superior.
	Pacientes a los que se les colocó una sonda gástrica a partir de los 90 días de finalizar el tratamiento	14	1 (7,1 %)	IMRT: 40 SBRT: 15	IMRT: 4 (10 %) SBRT: 5 (33,3 %)		
Youssef, 2022 (44) - OC	*Disfagia G3 o superior según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018) después de los 180 días posteriores a completar el tratamiento	55	0 (0 %)	222	4 (21 %)	NE	p=0,57 al comparar los grados desagregados.
	Xerostomía G1-G2 según CTCAE 4.0 (o 5.0 después de abril 2018) después de los 180 días posteriores a completar el tratamiento	55	30 (55 %)	222	170 (77 %)	NE	p=0,001 al comparar la distribución desagregada de grados (G0, G1,..., G3+), no la proporción agregada de G1+G2.
	Osteorradionecrosis después de los 180 días posteriores a completar el tratamiento	55	1 (2 %)	222	10 (5 %)	p=0,35	
	Fibrosis crónica después de los 6 meses posteriores a completar el tratamiento	55	7 (13 %)	222	40 (18 %)	p=0,14	
	Trismo crónico después de los 6 meses posteriores a completar el tratamiento	55	2 (4 %)	222	14 (6 %)	p=0,43	
	Linfedema crónico después de los 6 meses posteriores a completar el tratamiento	55	7 (13 %)	222	23 (10 %)	p=0,38	
	Pacientes que requirieron sonda gástrica durante 6 meses o más después del tratamiento	55	0 (0 %)	222	4 (2 %)	NE	
Zhang, 2017 (47) - OC	Osteorradionecrosis totales, según CTCAE 4.0	50	1 (2 %)	534	41 (7,7 %)	NE	
	*Osteorradionecrosis G3-G4, según CTCAE 4.0	50	0 (0 %)	534	17 (3,2 %)	NE	

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Zhang, 2017 (47) - OC	Osteorradionecrosis G1-G2, según CTCAE 4.0	50	1 (2 %)	534	24 (4,5 %)	NE	
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Yoon, 2021 (39) - OC emparejado	*SG a los 2 años de finalizar el tratamiento	36	100 %	36	92,4 %	p=0,325	
Blanchard, 2016 (40) - OC emparejado	*SG a los 3 años del final de la T	50	94,3 %	100	89,3 %	HR (univariado) = 0,42 [0,09–1,91] (p=0,26)	También disponible el análisis multivariado: HR (multivariado) = 0,55 [0,12–2,5] (p=0,44)
	*Fallecidos durante el total del seguimiento (mediana de 32 meses, rango 8–49).	50	2	100	10	NE	
Manzar, 2020 (42) - OC	*SG a 1 año del tratamiento	46	92,6 %	259	91,3 %	p=0,98	
Romesser, 2016 (43) - OC	*SG 1 año después del tratamiento	18	83,3 %	23	93,3 %	p=0,083	
Youssef, 2022 (44) - OC	*SG a los 3 años	58	97 %	234	91 %	p=0,18	Habla de SG a los 3 años pero el p-valor parece obtenerse del gráfico hasta 4 años
Calidad de vida							
Manzar, 2022 (42) - OC	Tos (diferencia media entre postratamiento y basal)	46 (tasa de respuesta postratamiento 93,5 %)	6,7	259 (tasa de respuesta postratamiento 82,6 %)	29,3	p=0,003	Utilizan ponderador de probabilidad inversa para contrarrestar que la selección del tratamiento no fue aleatoria
	Sentido del olfato/gusto (diferencia media entre postratamiento y basal)	46 (tasa de respuesta postratamiento 93,5 %)	26,5	259 (tasa de respuesta postratamiento 82,6 %)	48,1	p=0,007	Utilizan IPW para contrarrestar que la selección del tratamiento no fue aleatoria

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Manzar, 2022 (42) - OC	Suplementos nutricionales (diferencia media entre postratamiento y basal)	46 (tasa de respuesta postratamiento 93,5 %)	-3,7	259 (tasa de respuesta postratamiento 82,6 %)	6,9	p=0,043	Utilizan IPW para contrarrestar que la selección del tratamiento no fue aleatoria
Sharma, 2018 (45) - OC	Salud global según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 3 meses	31	69,05	33	66,03	p=0,41	Conversión lineal de la escala a una con rango de 0 a 100 , de peor a mejor, con una diferencia de 10 considerada clínicamente significativa. Esto aplica a todos los ítems d calidad de vida.
	Salud global según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 6 meses	31	83,33	33	73,15	p=0,09	Puntuaciones mayores indican mejores resultados. También hay información sobre fatiga, uso de calmantes, xerostomía de día y de noche y saliva pegajosa día y noche a los 3, 6 y 12 meses
	Salud global según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 12 meses	31	81,86	33	72,73	p=0,13	Puntuaciones mayores indican mejores resultados.
	Problemas dentales según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 3 meses	31	0	33	19,05	p=0,016	Puntuaciones mayores indican más gravedad. También disponibles a los 12 meses, pero no significativo
	Boca seca moderada-severa según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 6 meses	31	22,22	33	63,16	p=0,02	Puntuaciones mayores indican más gravedad. También disponibles a los 3 meses, pero no significativo
	Problemas dentales según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 3 meses	31	1,96	33	17,54	p=0,048	Puntuaciones mayores indican más gravedad.
	Función física según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 6 meses	31	97,04	33	89,47	p=0,006	Puntuaciones mayores indican una mejor función. También disponibles a los 3 y 12 meses, pero no significativo
	Función de la actividad diaria según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 6 meses	31	96,30	33	76,32	p=0,0008	Puntuaciones mayores indican una mejor función. También disponibles a los 3 meses, pero no significativo

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Sharma, 2018 (45) - OC	Dolor de cabeza y cuello según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 12 meses	31	8,33	33	21,97	P=0,011	Puntuaciones mayores indican más gravedad. También disponibles a los 3 y 6 meses, pero no significativ
	Xerostomía según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 12 meses	31	23,53	33	54,55	p=0,003	Puntuaciones mayores indican más gravedad. También disponibles a los 3 y 6 meses, pero no significativ
	Boca seca moderada-severa según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 12 meses	31	11,76	33	50	p=0,038	Puntuaciones mayores indican más gravedad.
	Función de la actividad diaria según EORTC QLQ-30 versión 3 EORTC OLO-H&N35 a los 12 meses	31	97,92	33	78,79	p=0,041	Puntuaciones mayores indican una mejor función.
Sio, 2016 (46) - OC	Sentido del gusto (MDA-SI-HN), (puntuación de 0 a 10) durante los primeros 3 meses postradiación	26	Pacientes con reporte del síntoma de moderado a grave: 17 (65,4 %)	40	Pacientes con reporte del síntoma de moderado a grave: 40 (93 %)	p-valor=0,003	También se reportan otros síntomas como boca seca, dolor, apetito, sueño, somnolencia o distrés. Todos los síntomas disponibles antes del tratamiento, durante, en los primeros 3 meses, y pasados los 3 meses hasta los 24 meses.
	Mucosidad (MDASI-HN), (puntuación de 0 a 10) durante los primeros 3 meses postradiación	26	Pacientes con reporte del síntoma de moderado a grave: 16 (61,5 %)	40	Pacientes con reporte del síntoma de moderado a grave: 36 (83,7 %)	p-valor=0,038	
	Fatiga (MDASI-HN), (puntuación de 0 a 10) durante los primeros 3 meses postradiación	26	Pacientes con reporte del síntoma de moderado a grave: 19 (73,1 %)	40	Pacientes con reporte del síntoma de moderado a grave: 35 (81,4 %)	No significativ (pero no se reporta el p-valor)	
	Boca seca (MDASI-HN), (puntuación de 0 a 10) de los 3 a los 24 meses postradiación	18	14 (77,8 %)	28	23 (82,1 %)	No significativ (pero no se reporta el p-valor)	

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Progresión							
Yoon, 2021 (39) – OC emparejado	*SLP a los 2 años de finalizar e tratamiento	36	82,4 %	36	78,8 %	p=0,681	
Blanchard, 2016 (40) – OC emparejado	*SLP a los 3 años del final de la T	50	86,4 %	100	85,8 %	HR (univariado) = 1,02 [0,41–2,54] (p= 0,96)	También disponible el análisis multivariado: HR (multivariado) = 1 [0,39–2,6] (p= 0,99)
	Recurrencias o muertes durante el total de seguimiento (mediana de 32 meses, rango 8-49)	50	7	100	15	NE	
	Tasa de control locorregional a los 3 años del final de la T	50	91 %	100	89,7 %	HR=1,03 [0,35–3,02] (p = 0,96)	
	Recaídas locorregionales durante el total de seguimiento (mediana de 32 meses, rango 8–49).	50	5	100	10	NE	
	Tasas de control distante a los 3 años del final de la radioterapi	50	97,8 %	100	93,5 %	HR=0,33 [0,04–2,74] (p = 0,3)	
Romesser, 2016 (43) - OC	Control locorregional (SLP locorregional) 1 año después del tratamiento	18	80 %	23	95,5 %	p =0,473	
	Libre de metástasis distante un año después del tratamiento	18	83,3 %	23	93,3 %	p= 0,662	
Youssef, 2022 (44) - OC	*SLP	58	82 %	234	85 %	p=0,62	No se especifica periodo temporal. El gráfi incluye hasta los 60 meses, aunque SG y recurrencia locorregional se miden a los 2 y 3 años.
	Recurrencia locorregional a los dos y a los tres años	58	5 %	234	4 %	p=0,59	

Tabla 92. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuaci n).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G2: grado 2; G3: grado 3; MDASI-HN: Anderson Symptom Inventory for Head and Neck Cancer; ND: información no disponible; NE: información no especificada; OC: observacional comparativo							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales población adulta

Tabla 93. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Chou, 2021 (48) OC emparejado	*Dermatitis G3 que requieran cura de heridas durante el tratamiento según CTCAE 4.03	80	28 (35 %)	80	6 (7,5 %)	p<=0,0001	
	*Mucositis G3 durante el tratamiento según CTCAE 4.03	80	8 (10 %)	80	14 (17,5 %)	p=0,178	
	Xerostomía G2-4 durante el tratamiento según CTCAE 4.03	80	9 (11,3 %)	80	13 (16,3 %)	p=0,358	
	Colocación de sonda gástrica durante el tratamiento	80	4 (5 %)	80	12 (15 %)	p=0,026	
	Pérdida de peso >7 %	80	24 (32,4 %)	80	41 (54,7 %)	p=0,006	También hay información sobre el % de pérdida de peso, hay un indicador combinado de pérdida de peso >7 % o sonda gástrica, visitas a emergencias y hospitalizaciones no planeadas.

Tabla 93. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Wu, 2022 (49) OC emparejado	Anomalías de la mucosa de los senos paranasales (según puntuación de Lund-Mackay modificada, de 0 a 10) - a los meses postratamiento	53	Media (DE): 0,72 (1,61)	54	Media (DE): 4,02 (2,73)	p-valor<0,001	También se evalúan las anomalías de la mucosa de cada tipo de seno paranasal en concreto, pretratamiento, a los 3 meses, 1 año, y 2 años postratamiento
	Inflamación de la mucosa nasofaríngea (según puntuación endoscópica, de 0 a 5) - a los 3 meses postratamiento	53	Media (DE): 1,42 (0,82)	54	Media (DE): 3,02 (0,81)	p-valor<0,001	
Li, 2021 (50) OC no emparejado	EA G2 o superior según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018) durante los 90 días posteriores a la finalización de tratamiento	28	19 (67,9 %)	49	46 (93,9 %)	OR (univariado) = 0,14 [0,03-0,52] (p=0,006) OR (multivariado) = 0,15 [0,03-0,6] (p=0,01)	En el material suplementario hay información sobre dolor oral, disfagia, fatiga, xerostomía, disgeusia, dermatitis, mucositis, pérdida de peso, ronquera y náusea.
	*EA G3 o superior según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018) durante los 90 días posteriores a la finalización de tratamiento	28	3 (10,7 %)	49	11 (22,4 %)	OR (multivariado) = 0,21 [0,01-1,21] (p=0,15)	
	*EA G4-G5 según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018) durante los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento	28	0	49	0	NE	
Alterio, 2020 (51) OC no emparejado	*Mucositis G3 según CTCAE 4.03 durante el tratamiento	27	3 (11,1 %)	17	13 (76,4 %)	NE	El p valor que presentaron fue para comparar la distribución desagregada de grados
	Toxicidades de la piel G1-2 según CTCAE 4.03 durante el tratamiento	27	24 (88,9 %)	17	17 (100 %)	NE	El p valor que presentaron fue para comparar la distribución desagregada de grados. También hay datos sobre disfagia, xerostomía, pérdida de peso, disfonía, discapacidad auditiva y disgeusia G1-G3. También se describió una escala de dolor y nutrición enteral.

Tabla 93. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
McDonald, 2016 (52) OC no emparejado	Dependencia de sonda gástrica al finalizar el tratamiento	14	NR	26	NR	OR (multivariado, PT vs. RT) = 0,03 [$<0,01-0,15$] (p<0,001)	También hay p valores de los modelos univariados, pero no reportan OR.
	Dependencia de la sonda gástrica 1 mes después del tratamiento	14	NR	26	NR	OR (multivariado, PT vs. RT) = 0,11 [$<0,01-0,61$] (p=0,028)	También hay p valores de los modelos univariados, pero no reportan OR.
	Uso de opioides al finalizar e tratamiento (expresado como dosis de morfina equivalente superior a la dosis basal	14	NR	26	NR	OR (multivariado, PT vs. RT) = 0,09 [0,01-0,57] (p=0,006)	También hay p valores de los modelos univariados, pero no reportan OR.
EA crónicos o tardíos							
Wu, 2022 (49) OC emparejado	Anomalías de la mucosa de los senos paranasales (severidad según puntuación de Lund-Mackay modificada, de 0 a 10) - 1 año postratamiento	53	Media (DE): 0,70 (1,48)	54	Media (DE): 2,98 (2,52)	p-valor<0,001	
	Anomalías de la mucosa de los senos paranasales (severidad según puntuación de Lund-Mackay modificada, de 0 a 10) - los 2 años postratamiento	53	Media (DE): 0,68 (1,58)	54	Media (DE): 1,54 (1,94)	p-valor<0,001	
	Inflamación de la mucos naso-faríngea (según puntuación endoscópica, de 0 a 5) - a 1 año postratamiento	53	Media (DE): 1,25 (0,96)	54	Media (DE): 3,00 (0,95)	p-valor<0,001	
	Inflamación de la mucos naso-faríngea (según puntuación endoscópica, de 0 a 5) - a los 2 años postratamiento	53	Media (DE): 1,08 (1,03)	54	Media (DE): 2,41 (1,11)	p-valor<0,001	

Tabla 93. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Li, 2021 (50) OC no emparejado	EA G1 o superior según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018) después de los 90 días posteriores a la finalización de tratamiento	26	5 (19,2 %)	49	14 (28,6 %)	NE	
	*EA G3 o superior según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018) después de los 90 días posteriores a la finalización de tratamiento	26	1 (3,8 %)	49	8 (16,3 %)	OR = 0,21 [0,01-1,21] (p=0,15)	
	*EA G4-G5 según CTCAE 4.0 (versión 5.0 a partir de abril 2018) después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamient	26	0	49	0	NE	
	Dependencia a gastrostomía endoscópica percutánea después de los 90 días posteriores a la finalización del tratamient	26	2 (7,7 %)	49	3 (6,1 %)	OR=1,18 [0,15-7,56] (p=0,86)	
Alterio, 2020 (51) OC no emparejado	*Toxicidades G3 según CTCAE 4.03 de los 3 meses a los 2 años	27	0	17	0	NE	
	Xerostomía G1-G2 según CTCAE 4.03 de los 3 meses a los 2 años	26	10 (38,46 %)	16	5 (31,25 %)	NE	También hay información desagregada sobre toxicidades de la piel, mucositis, disfagia, xerostomía, neuropatía del nervio craneal, trismo, discapacidad auditiva, disgeusia, necrosis SNC, necrosis de los tejidos blandos, fib osis de los tejidos blandos, trastornos del nervio óptico y trastornos endocrinos G1-G3
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Chou, 2021 (48) OC emparejado	*SG a los 2 años	80	100 %	80	89,5 %	NE	

Tabla 93. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Chou, 2021 (48) OC emparejado	*Muertes durante el periodo de estudio (mediana de 24,1 meses para intervención y de 42,2 para comparador)	80	0	80	9	NE	
Li, 2021 (50) OC no emparejado	*SG a los 3 años	24	100 % [100 %-100 %]	24	94,1 % [83,6 %-100 %]	p=0,42	
	*Muertes a los 2 años	24	0	24	0	NE	
Calidad de vida							
ND							
Progresión							
Chou, 2021 (48) OC emparejado	*SLP a los 2 años	80	94,4 %	80	83,7 %	OR (univariado) = 0,372 [0,122-1,133] (p=0,082) OR (multivariado) = 0,298 [0,088-1,011] (p=0,052)	
	Recurrencias o muertes durante el periodo de estudio (mediana de 24,1 meses para intervención y de 42,2 para comparador)	80	4	80	18	NE	
Li, 2021 (50) OC no emparejado	*SLP a los 2 años	24	95,7 % [87,7 %-100 %]	24	76,7 % [60,7 %-97 %]	HR=0,31 [0,07-1,47] (p=0,14)	
	Supervivencia libre de fallo locorregional	24	100 % [100 %-100 %]	24	86,2 % [72,8 %-100 %]	p=0,08	
	Incidencia acumulada de fallo locorregional a los 20 meses	24	0 %	24	8,7 % [7 %-10,4 %]	NE	
	Incidencia acumulada de fallo locorregional a los 30 meses	24	0 %	24	19,5 % [17 %-22,1 %]	NE	El p-valor reportado es el total de la curva hasta los 60 meses (p=0,07)
Alterio, 2020 (51) OC no emparejado	*SLP a los 2 años	26	76 %	16	69 %	NE	

Tabla 93. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Alterio, 2020 (51) OC no emparejado	SLP local a los 2 años	26	94 %	16	89 %	NE	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EA: efectos adversos; HR: <i>hazard ratio</i> o cociente de riesgo; ND: no disponible; NE: no estimado; OC: observacional comparativo							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

2. Sistema nervioso central

Gliomas, glioblastomas y gliosarcomas población adulta

Tabla 94. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en gliomas, glioblastomas y gliosa comas en población adulta.

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Brown, 2021 (53) ECA	EA G2 o superior según CTCAE v.4.0	26	6 (23,1 %)	41	20 (48,8 %)	p=0,06	
	Número de EA incidentes por paciente G2 o superior según CTCAE v.4.0	26	Media: 0,35 Rango: 0-3	40	Media: 1,15 Rango: 0-6	p=0,02	
	*EA G3-G4 según CTCAE v.4.0	26	2 (7,7 %)	41	6 (14,6 %)	NE	
	EA G2 según CTCAE v.4.0	26	4 (15,4 %)	41	14 (34,1 %)	NE	

Tabla 94. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en gliomas, glioblastomas y gliosa comas en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Adeberg, 2017 (54) OC con emparejamiento	EA G2 según CTCAE v.4.03	66	6 (9,1 %)	66	4 (6,1 %)	NE	
	*EA G3 según CTCAE v.4.03	66	0 (0 %)	66	5 (7,6 %)	p<0,1	
Matsuda, 2023 (55) OC con emparejamiento	*EA G3 según CTCAE v5.0	26	0 (0 %)	26	0 (0 %)	NA	
	Dermatitis de radiación G1/G2 según CTCAE v5.0	26	22 (84,6 %)	26	14 (53,8 %)	NE	Se reporta también alopecia, pero todos los pacientes la presentarían, por lo que los resultados no aportan demasiada información.
EA crónicos o tardíos							
Matsuda, 2023 (55) OC con emparejamiento	*EA G3 (solo incluye necrosis de radiación) según CTCAE v5.0	26	2 (7,7 %)	26	0 (0 %)	NE	
	EA G1/G2 (solo incluye necrosis de radiación) según CTCAE v5.0	26	5 (19,2 %)	26	0 (0 %)	NE	
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Brown, 2021 (53) ECA	* Mediana de supervivencia de SG	26	24,5 meses	41	21,2 meses	HR=0,86 [0,49-1,50] (p=0,60)	
Adeberg, 2017 (54) OC con emparejamiento	* Mediana de supervivencia de SG	66	20,9 meses (rango, 3-53 meses)	66	19,1 meses (rango, 4-41 meses)	p=0,125	
	*SG a los 12 meses	60	45 (75 %)	66	56 (85 %)	NE	
Jhaveri, 2018 (56) OC con emparejamiento	* Mediana de supervivencia de SG	161	45,9 meses	161	29,7 meses	p=0,009	Resultados del análisis (Kaplan-Meier) ajustado con <i>propensity score weighting</i>
	*SG a los 5 años	161	46,1 %	161	35,5 %	NE	

Tabla 94. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en gliomas, glioblastomas y gliosa comas en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Jhaveri, 2018 (56) OC con emparejamiento	*SG	170		49.405		HR=0.47 [IC 95 %, 0.38–0.58] P <0.001 (referencia = comparador)	Resultados del análisis univariado, el análisis multivariado los confirma. Resultado si emparejamiento.
Matsuda, 2023 (55) OC con emparejamiento	* Mediana de supervivencia de SG	26	28,3 meses [IC 95 %, 24,3-32,3]	26	21,2 meses [IC 95 %, 14,2-28,3]	p=0,013	
	*SG a 1 año	26	96,2 %	26	72,0 %		
	*SG a 2 años	26	65,4 %	26	28,7 %		
Ritterbusch, 2021 (57) OC sin emparejamiento	*SG	57	NR	43	NR	p=0,58	
Calidad de vida							
Brown, 2021 (53) ECA	Deterioro en la calidad de vida global según EORTC QOL C30 a los 6 meses respecto el valor basal.	NR	4 (25 %)	NR	2 (9 %)	p = 0,21	Un cambio respecto el basal se consideró clínicamente significativo si hay un disminución de 10 puntos en la puntuación estandarizada (rango 0-100).
	Fatiga según EORTC QOL C30 a los 6 meses respecto el valor basal.	NR	4 (24 %)	NR	14 (58 %)	p = 0,05	También hay información más desagregada sobre otras escalas e ítems de este cuestionario. Además, también se reporta la escala BN20 desagregada y la MDASI-BT de la misma manera. Todos los resultados de estas escalas no mostraron diferencias significativas ent e tratamientos.
Progresión							
Brown, 2021 (53) ECA	* Mediana de SLP según RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)	26	6,6 meses	41	8,9 meses	HR=0,74 [0,44-1,23] (p=0,24)	
	Tiempo hasta el primer fallo cognitivo	26	NR	41	NR	HR (IMRT vs. PT) = 0,88 [0,45-1,75] (p = 0.74) IMRT vs. PT	

Tabla 94. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en gliomas, glioblastomas y gliosarcomas en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Adeberg, 2017 (54) OC con emparejamiento	*SLP	66	Mediana de supervivencia: 8,8 meses (rango, 2-32 meses)	66	Mediana de supervivencia: 7,2 meses (2-39 meses)	p=0,43	
Matsuda, 2023 (55) OC con emparejamiento	*SLP	26	Mediana de supervivencia: 12,2 meses [IC 95 %, 9,3-15,1 meses]	26	Mediana de supervivencia: 8,4 meses [IC 95 %, 4,1-12,7 meses]	p=0,029	
	Fallo local	26	16 (61,5 %)	26	22 (84,6 %)	NE	
	Fallo distante	26	2 (7,7 %)	26	0 (0 %)	NE	
	Diseminación	26	5 (19,2 %)	26	3 (11,5 %)	NE	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; ECA: estudio controlado aleatorizado; EORTC QOL-C30: cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; G4: grado 4; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; NE: no estimado; NR no reportado; OC: observacional comparativo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

Meduloblastoma población adulta

Tabla 95. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en meduloblastoma en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Brown, 2013 (58) OC sin emparejamiento	Náusea/vómitos según Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Radiation Morbidity Scoring Criteria. 2)	19	15 (79 %)	21	19 (90 %)	NE	El p valor que indican es el resultante de comparar G1 vs. G2 dentro de una misma modalidad de tratamiento
	Dermatitis según RTOG Radiation Morbidity Scoring Criteria.	19	19 (100 %)	21	20 (95 %)	NE	
	Pérdida de peso > 5 %	19	3 (16 %)	14	9 (64 %)	NE	La diferencia de N respecto a las otras variables del mismo estudio es por valores faltantes. Hay información más desagregada de la pérdida de peso de 2-5 % y <2 %. También hay información sobre: hemoglobinas, glóbulos blancos, plaquetas, y recuento sanguíneo antes del tratamiento.
EA crónicos o tardíos							
ND							
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Brown, 2013 (58) OC sin emparejamiento	*SG a los 2 años	19	94 %	21	90 %	NE	
Calidad de vida							
ND							

Tabla 95. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en meduloblastoma en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Progresión							
Brown, 2013 (58)	*SLP a los 2 años	19	94 %	21	85 %	NE	
OC sin emparejamiento	Fallo locorregional	19	1 (5 %)	21	3 (14 %)	NE	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
EA: efectos adversos; ECA: estudio controlado aleatorizado; G1: grado 1; G2: grado 2; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; NE: no estimado; OC: observacional comparativo; OR odds ratio; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; RR: riesgo relativo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

Neuroma acústico o schwannoma vestibular población adulta

Tabla 96. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en neu oma acústico o schwannoma vestibular población adulta.

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Küchler, 2022 (59) OC sin emparejamiento	Aparición de tinnitus después del tratamiento	25, pero no sabemos cuántos tenían tinnitus antes del tratamiento	0 %	Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 149 RT fraccionada: 87, pero no sabemos cuántos tenían tinnitus antes del tratamiento	Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 4,1 % RT fraccionada: 2,6 %	NE	También hay información sobre la mejoría de los que ya tenían tinnitus antes del tratamiento

Tabla 96. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en neu oma acústico o schwannoma vestibular población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Küchler, 2022 (59) OC sin emparejamiento	Toxicidad del nervio facial	25, pero solo 18 no habían tenido toxicidad en el nervio facial antes del tratamiento	5 (27,8 %)	Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 149 RT fraccionada: 87, pero no sabemos cuántos tenían toxicidad en el nervio facial antes del tratamiento	Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 6,4 % RT fraccionada: 2,7 %	NE	
	Toxicidad del nervio trigeminal	25, pero solo 15 no habían tenido toxicidad en el nervio trigeminal antes del tratamiento	3 (20 %)	Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 149 RT fraccionada: 87, pero no sabemos cuántos tenían toxicidad en el nervio trigeminal antes del tratamiento	Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 10,2 % RT fraccionada: 9,9 %	NE	También hay información sobre mareos, pérdida de equilibrio e incertidumbre en la marcha
EA crónicos o tardíos							
Küchler, 2022 (59) OC sin emparejamiento	Preservación de la audición, según Gardner-Robertson (clases I-II) a los 60 meses	9	NE	Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 74 RT fraccionada: 30	NE	HR Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada vs. RT fraccionada= 0,3 [0,1-1,4] HR Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada vs. PT fraccionada= 0,4 [0-5,3] HR RT fraccionada vs. PT fraccionada= 1,2 [0,1-10,5]	El p valor de comparar las 3 intervenciones, no fue significativo (p=0,31)
	*Deterioro auditivo, según Gardner-Robertson (clases III-IV) a los 60 meses	NE	16,7 %	NE	Radiocirugía estereotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 3,6 % RT fraccionada: 17,8		
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							

Tabla 96. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en neu oma acústico o schwannoma vestibular población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
ND							
Calidad de vida							
Küchler, 2022 (59) OC sin emparejamiento	Reducción de la calidad de vida y condición general después de la RT, según Heidelberg SYQOL Inventory	25	25 %	Radiocirugía esterotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 149 RT fraccionada: 87	Radiocirugía esterotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada:15,6 % RT fraccionada: 27,3 %	NE	Los porcentajes de pacientes con mejor o igual calidad de vida no está desagregado por tipo de tratamiento.
Progresión							
Küchler, 2022 (59) OC sin emparejamiento	Control local durante todo el seguimiento (mediana 38 meses, rango intercuartílico 21-78)	22	NE	Radiocirugía esterotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada: 139 RT fraccionada: 74	NE	HR radiocirugía esterotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada vs. RT fraccionada=0,2 [0,0–1,5] HR Radiocirugia esterotáctica + RT estereotáctica hipofraccionada vs. PT fraccionada= 0,3 [0,0–4,4] HR RT fraccionada vs. PT fraccionada= 1,8, [0,2–14,3]	El p valor de comparar las 3 intervenciones no fue significativ (p=0,19)
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
EA: efectos adversos; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; NE: no estimado; OC: observacional comparativo; OR: odds ratio; RR: rie go relativo.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

Metástasis leptomeníngea cerebral población adulta

Tabla 97. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en metástasis leptomeníngea en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Yang, 2022 (60) ECA	*Linfopenia durante el tratamiento G3 y G4, según CTCAE 5.0	42	27 (64 %)	21	13 (62 %)	NR	El estudio incluye también EA no hematológicos (visión borrosa, alteración cognitiva, deterioro de la concentración, dermatitis, diarrea, mareo, boca seca, disgeusia, fatiga, trastorno de la marcha, dolor de cabeza, deterioro auditivo, debilidad muscular, náusea, dolor, parestesia, convulsiones y vómitos), pero son menos frecuentes. También reportan otros EA hematológicos, como leucopenia, neutropenia y trombocitopenia.
	Anemia durante el tratamiento G1 y G2, según CTCAE 5.0	42	13 (31 %)	21	11 (52 %)	NR	
	*EA durante el tratamiento G3 y G4, según CTCAE 5.0	42	NR	21	NR	p=0,19	
EA crónicos o tardíos							
ND							
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Yang, 2022 (60) ECA	*Mediana de tiempo de SG	42	Mediana: 9,9 meses [95 % IC: 7,5-no alcanzado]	21	Mediana: 6 [3,9-no alcanzado]	Comparación cruda: p=0,029 Modelo multivariado: HR=0,43 [0,21-0,90] (p=0,025)	

Tabla 97. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en metástasis leptomenígea en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Calidad de vida							
ND							
Progresión							
Yang, 2022 (60) ECA	Progresión del Sistema Nervioso Central a los 3 meses	42	6,3 % [1,1-18]	21	70 % [40-87]	p<0,001	
	Progresión del Sistema Nervioso Central a los 6 meses	42	22 % [9,5-38]	21	92 % [37-99]		
	*Mediana de tiempo de SLP del Sistema Nervioso Central	42	Mediana: 7,5 [95 % IC: 6,5-no alcanza-do]	21	Mediana: 2,3 [95 % IC: 1,2-5,8]	Comparación cruda: p<0,001 Modelo multivariado: HR=0,15 [0,07-0,33] (p<0,001)	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EA: efectos adversos; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; G4: grado 4; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; NE: n estimado; OC: observacional comparativo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

3. Tórax

Cáncer de pulmón población adulta

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Suh, 2022 (63) OC con emparejamiento	*Neumonitis de radiación G3 según CTCAE v5.0	93	3 (3,2 %)	93	1 (1,1 %)	p=0,2980	p-valor para la comparación de distribución de grados 0 a 3 entre grupos. También se reportan dolor de pecho no cardíaco, fracturas de cadera, y agravamiento de los síntomas después del tratamiento.
	Neumonitis de radiación G1/G2 según CTCAE v5.0	93	78 (83,9 %)	93	83 (89,2 %)		No se especifica el momento de evaluación del E
Kim, 2021 (64) OC con emparejamiento	*Esofagitis G3/G4 según CTCAE v.5	25	5 (20 %)	194	16 (8,2 %)	p=0,073 OR (análisis univariado)=2,78 [IC 95 %, 0,84-8,00] p=0,070	El análisis multivariado es significativo (p=0,045)
	Esofagitis G1/G2 según CTCAE v.5	25	16 (64 %)	194	149 (76,8 %)	NE	p=0,286 para la distribución del outcome de G0 a G4 entre RT y PT
	*Dermatitis de radiación G3 según CTCAE v.5	25	2 (8 %)	194	1 (0,5 %)	p=0,035	
	Dermatitis de radiación G1/G2 según CTCAE v.5	25	4 (16 %)	194	32 (16,5 %)	NE	p=0,013 para la distribución del outcome de G0 a G3 entre RT y PT
Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento	Total esofagitis (G2 y G3), según CTCAE 5.0	61	14 (23 %)	75	45 (60 %)	NE	No se especificó período temporal, pe o por contexto del estudio, parecen agudos. El p valor que presentaron (p=0,024) compara la gravedad de esofagitis en los dos tratamientos, no de la presencia de esta.
	*Esofagitis G3, según CTCAE 5.0	61	1 (1,64 %)	75	2 (2,67 %)	NE	

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento	Total neumonitis (G2-G4), según CTCAE 5.0	61	2 (3,32 %)	75	12 (15,97 %)	NE	No se especificó período temporal, pe o por contexto del estudio, parecen agudos. El p valor que presentaron (p=0,104) compara la gravedad de esofagitis en los dos tratamientos, no de la presencia de esta.
	*Neumonitis G3-G4, según CTCAE 5.0	61	1 (1,64 %)	75	2 (2,67 %)	NE	
Remick, 2017 (75) OC sin emparejamiento	Fatiga G2 según CTCAE v4.0	27	6 (22 %)	34	9 (26 %)	NE	
	Esofagitis (disfagia y/o odinofagia) G2 según CTCAE v4.0	27	5 (18 %)	34	10 (29 %)	NE	
	*Esofagitis (disfagia y/o odinofagia) G3 según CTCAE v4.0	27	1 (4 %)	34	4 (12 %)	NE	
	*EA totales G4 según CTCAE v4.0	27	0 (0 %)	34	0 (0 %)	NA	
Yang, 2022 (76) OC sin emparejamiento	Complicaciones severas relacionadas con la terapia	22	4 (18,3 %)	41	11 (26,8 %)	p=0,647	
	*Toxicidad pulmonar G3-G5 según los criterios de toxicidad RTOG	22	1 (4,5 %)	41	6 (14,6 %)	p=0,427	No se especifica si es EA agudo o c ónico.
Zou, 2020 (68) OC sin emparejamiento	Dermatitis aguda G2+ según CTCAE v.4 hasta los 90 días postradiación	34	14 (41,2 %)	30	8 (26,7 %)	p=0,294	También se reporta pérdida de peso aguda, no significativa. Aun así indican que la neumoniti presenta un patrón que muestra beneficios de l PT, pero el resultado sigue sin ser significativ (p=0,107)
	*Esofagitis aguda G3-G4 según CTCAE v.4 hasta los 90 días postradiación	34	6 (17,6 %)	30	3 (10 %)	NE	El p valor de comparar toda la distribución de grados es p=0,60.

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Cortiula, 2024 (69) OC sin emparejamiento	*Linfocitopenia G3+	71	47 %	200	67 %	OR=2,2 [IC 95 %, 1,0-4,9] p=0,032	Los resultados de los modelos multivariados muestran resultados similares y significativos Los resultados estratificados con un p opensity score indican: The causal OR for lymphopenia grade ≥ 3 calculated using the propensity score stratification model was 1.9 (95 % CI: 0.8–4.4, P = 0.14)
	*Anemia G3+	71	9 %	200	26 %	OR=3,8 [IC 95 %, 1,6-9,3] p=0,003	Los resultados de los modelos multivariados muestran resultados similares y significativos
Seo, 2023 (70) OC sin emparejamiento	Neumonitis de radiación G2/G3	20	5 (25 %)	242	66 (27,3 %)	p=0,826	No se especifica el tiempo de ecogida del EA.
	Esofagitis de radiación G2/G3	20	7 (35 %)	242	40 (16,5 %)	p=0,062	
Palma, 2020 (71) OC sin emparejamiento	*Dermatitis de radiación G3 según CTCAE v.3	63	7 (11,1 %)	103	8 (7,8 %)	p=0,6	
	Dermatitis de radiación G1/G2 según CTCAE v.3	63	40 (63,5 %)	103	63 (35,0 %)		
EA crónicos o tardíos							
Liao, 2018 (61) ECA	*Neumonitis por radiación G3 o superior al año, según CTCAE 3.0	57	6 (10,5 %)	92	6 (6,5 %)	p=0,537	Resultados del análisis por protocolo. También disponible el análisis por ITT, que llega a la misma conclusión.
Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento	Total eventos cardíacos G2, según CTCAE 5.0	61	3 (4,92 %)	75	9 (12 %)	NE	No se especificó período temporal, pe o por contexto del estudio, parecen crónicos. El p valor que presentaron (p=0,09) compara la gravedad de esofagitis en los dos tratamientos, no de la presencia de esta.
	*Total eventos cardíacos G3, según CTCAE 5.0	61	0 (0 %)	75	1 (1,33 %)	NE	
	*Total eventos cardíacos G4, según CTCAE 5.0	61	0 (0 %)	75	1 (1,33 %)	NE	

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento	Insuficiencia ca diaca diastólica	61	2 (3,28 %)	75	4 (5,33 %)	NE	El p valor que reportan corresponde a la diferencia entre todos los tipos de evento cardíaco por tipo de tratamiento (p=0,550)
	Insuficiencia ca diaca sistólica	61	0 (0 %)	75	3 (4 %)	NE	
	Arteriopatía coronaria	61	0 (0 %)	75	2 (2,67 %)	NE	
	Cardiomiopatía	61	0 (0 %)	75	1 (1,33 %)	NE	
	Arritmia	61	1 (1,64 %)	75	1 (1,33 %)	NE	
Yu, 2022 (67) OC sin emparejamiento	*Neumonitis G3+ a 1 año según CTCAE v.5	35	0 %	128	11,2 %	HR=0,25 p=0,04	Resultados de una Kaplan-Meier
Zou, 2020 (68) OC sin emparejamiento	Esofagitis G2+ según CTCAE v.4 pasados los 90 días postradiación	34	22 (64,7 %)	30	16 (53,3 %)	p=0,842 (comparando con el % de toxicidad grado 0-1 entre PT y RT de fotones)	También se reporta neumonitis, no significativa. Aun así los autores indican que la neumonitis presenta un patrón que muestra beneficios de I PT (p=0,107)
Kim, 2021 (64) OC con emparejamiento	*Neumonitis de radiación G3 según CTCAE v.5	25	0 (0 %)	194	9 (4,6 %)	p=0,648 OR (análisis univariado)=0,47 [IC 95 %, 0,13–1,30] p=0,183	Resultados del análisis multivariado reporta resultados muy similares, no significativos
	Neumonitis de radiación G1/G2 según CTCAE v.5	25	7 (28 %)	194	70 (36,1 %)		
	Neumonitis de radiación G2+ según CTCAE v.5	25	(16 %)	194	(28,8 %)	p=0,263	
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Liao, 2018 (61) ECA	*Mediana del tiempo de SG (meses)	57	26,1	92	29,5	p=0,297	Resultados del análisis por protocolo.

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Suh, 2022 (63) OC con emparejamiento	*SG hasta un seguimiento de 27 meses	93		93		p=0,66	Resultados de una Kaplan-Meier
Higgins, 2017 (73) OC con emparejamiento	*SG a 5 años	309	22 %	1541	16 %	p=0,025 HR datos emparejados=1,18 [IC, 95 %, 1,02-1,37] p=0,026	PT asociada a mejor SG también en el análisis de subgrupos para los pacientes con tumor en estadio II y III. Análisis separados por las distintas modalidades de fotones refleja on diferencias entre dichas modalidades (resultados no extraídos).
Kim, 2021 (64) OC con emparejamiento	*SG a 2 años	25	74,9 %	194	84,4 %	p=0,061 HR (análisis univariado)=2,17 [IC 95 %, 0,95-4,94] p=0,066	Resultados Kaplan-Meier para cohorte emparejada. También reporta resultados para la cohorte no emparejada. Resultados del análisis multivariado muy parecidos, pero menos significativo
Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento	*SG a 1 año	61	85,2 %	75	89,3 %	NE	El p-valor que se presenta es el de comparar las dos curvas de supervivencia de los dos tratamientos (p=0,38)
	*SG a los 2 años	61	66,5 %	75	70,5 %	NE	
	*SG a los 5 años	61	50,9 %	75	37 %	NE	
	*Mediana de SG	61	76 meses	75	46,3 meses	NE	
	*Muertes durante el seguimiento del estudio	61	49 %	75	72 %	NE	
Kim, 2019 (65) OC con emparejamiento	*Muertes relacionadas con el tratamiento durante el seguimiento (mediana 11 meses, rango 2-51)	8	0 (0 %)	22	4 (18,2 %)	p=0,14	
Kim, 2019 (65) OC con emparejamiento	*SG a los 6 meses	8	100 %	22	67,9 %	NE	El p valor (p=0,081) que reportaron corresponde a toda la curva de supervivencia. La supervivencia en los dos cortes temporales también se estudia de manera desagregada para estadios GAP I, II-III
	*SG a 1 año	8	66,7 %	22	46,4 %	NE	

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Remick, 2017 (75)	*SG a 1 año	27	85,2 % [IC 95 %, 72,8-99,7 %]	34	82,4 % [IC 95 %, 70,5-96,2 %]	p=0,648	
OC sin emparejamiento	*SG a 2 años	27	77,8 % [IC 95 %, 63,6-95,2 %]	34	73,2 % [IC 95 %, 59,6-89,9 %]		
Yang, 2022 (76)	*SG a 2 años	22	55,3 %	41	44,1 %	p=0,541 (análisis univariado)	
OC sin emparejamiento							
Yu, 2019 (66)	*SG a 1 año	33	68 % [IC 95 %, 45-83 %]	46	65 % [IC 95 %, 46-79 %]	p=0,87	
OC sin emparejamiento						HR análisis univariado=1,1 [IC 95 %, 0,4-2,6] p=0,87	
Yu, 2022 (67)	*SG a 1 año	35	82,9 % [IC 95 %, 71,3-96,3 %]	128	74,8 % [IC 95 %, 67,6-82,7 %]	HR=0,85 [IC 95 %, 0,49-1,49] p=0,572	Resultados de una Kaplan-Meier
OC sin emparejamiento							
Zou, 2020 (68)	*Mediana de tiempo de SG	34	41,6 meses	30	30,7 meses	p=0,52	
OC sin emparejamiento							
Seo, 2023 (70)	*SG a 2 años	20	57,2 %	242	65,3 %	p=0,542	
OC sin emparejamiento						HR (análisis multivariado)=1,885 [IC 95 %, 0,878-4,050] p=0,104	
Calidad de vida							
Wang, 2016 (72)	Síntomas sistémicos (fatiga, falta de apetito, interrupciones del sueño y somnolencia) (Anderson Symptom Inventory, MDASI) - puntuación de 0 a 10, entre las semanas 7 y 12 postratamiento	26		3DCRT: 22 IMRT: 34		Diferencia entre 3DRT+IMRT vs. PT: -0,33 p análisis mixto multivariado=0,016	No se reportan las N, si no el total de observaciones entre las 3 terapias (785 observaciones semanales), por lo que la N incluida se basa en una asunción, desconocemos las pérdidas de seguimiento. También se reportan estos mismo outcomes para las semanas 1-7 (durante el tratamiento).
OC con emparejamiento							

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Wang, 2016 (72) OC con emparejamiento	Dolor (MDASI) - puntuación de 0 a 10, entre las semanas 7 y 12 postratamiento	26		3DCRT: 22 IMRT: 34		Diferencia entre 3DRT+IMRT vs. PT: -0,46 p=0,013 (análisis mixto multivariado)	
Progresión							
Liao, 2018 (61) ECA	Fallo local a los 12 meses	57	10,5 %	92	10,9 %	p=1	
Suh, 2022 (63) OC con emparejamiento	*SLP	93		93		p=0,98	Resultados Kaplan-Meier
	SLP local	93		93		p=0,78	
Kim, 2021 (64) OC con emparejamiento	Control local-regional a 2 años	25	84,1 %	194	72,1 %	p=0,287	Resultados Kaplan-Meier
	Control local-regional	25		194		HR (análisis univariado)=0,54 [IC 95 %, 0,17-1,72] p=0,296	Resultados del análisis multivariado muy parecidos
Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento	*Mediana de SLP (meses)	61	25,8	75	21,6	NE	
	*SLP a 1 año	61	60 %	75	67,2 %	NE	El p-valor que se presenta es el de comparar las dos curvas de PFS de los dos tratamientos (p=0,63)
	*SLP a los 2 años	61	50,4 %	75	46,7 %	NE	
	*SLP a los 5 años	61	32,5 %	75	36,9 %	NE	
	Control local al año	61	89,1 %	75	84,5 %	NE	El p-valor que se presenta es el de comparar las dos curvas de LC de los dos tratamientos (p=0,58)
	Control local a los dos años	61	86,8 %	75	82,7 %	NE	
	Control local a los 5 años	61	83 %	75	78,1 %	NE	
	Supervivencia específica de l enfermedad al año	61	91,2 %	75	97,2 %	NE	El p-valor que se presenta es el de comparar las dos curvas de DSS de los dos tratamientos (p=0,65)

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Boyce-Fappiano, 2021 (74) OC sin emparejamiento	Supervivencia específica de l enfermedad a los dos años	61	83,4 %	75	89,6 %	NE	
	Supervivencia específica de l enfermedad a los 5 años	61	75,7 %	75	60,2 %	NE	
Remick, 2017 (75) OC sin emparejamiento	*SLP a 1 año	27	92,3 % [IC 95 %, 82,5-100 %]	34	93,3 % [IC 95 %, 84,8-100 %]	p=0,816	
	*SLP a 2 años	27	93,1 %	34	85,7 %		
	Fallo local aislado	27	3 (11,1 %)	34	2 (5,9 %)	NE	
	Fallo regional aislado	27	1 (3,7 %)	34	1 (2,9 %)	NE	
	Fallo local-regional	27	0 (0 %)	34	1 (2,9 %)	NE	
	Fallo distante	27	11 (40,7 %)	34	17 (50 %)	NE	
Yang, 2022 (76) OC sin emparejamiento	SLP local a los 2 años	22	55,1 %	41	50,1 %	p (análisis univariado)=0,757	
Yu, 2019 (66) OC sin emparejamiento	Supervivencia libre de metástasis distante a 1 año	33	71 % [IC 95 %, 41-88 %]	46	68 % [IC 95 %, 49-81 %]	p=0,58 HR análisis univariado=0,7 [IC 95 %, 0,3-2,1] p=0,58	
	Supervivencia libre de recurrencia local-regional a 1 año	33	86 % [IC 95 %, 54-96 %]	46	69 % [IC 95 %, 49-83 %]	p=0,11 HR análisis univariado=0,3 [IC 95 %, 0,1-1,4] p=0,13	Resultados Kaplan-Meier
Yu, 2022 (67) OC sin emparejamiento	Supervivencia libre de metástasis distante a 1 año	35	69,4 % [IC 95 %, 54,5-88,3 %]	128	63,5 % [IC 95 %, 55,2-73,0 %]	HR=0,80 [IC 95 %, 0,47-1,38] p=0,4259	Resultados Kaplan-Meier
	Supervivencia libre de recurrencia local-regional a 1 año	35	85,4 % [IC 95 %, 73,2-99,7 %]	128	81,3 % [IC 95 %, 74,2-89,1 %]	HR=1,31 [IC 95 %, 0,61-2,79] p=0,4852	

Tabla 98. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de pulmón en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Zou, 2020 (68) OC sin emparejamiento	*Mediana de tiempo de SLP	34	19,5 meses	30	14,6 meses	p=0,50	
	Control local-regional	34	59,7 %	30	44,2 %	p=0,26	
Seo, 2023 (70) OC sin emparejamiento	*SLP a 2 años	20	35,7 %	242	40,8 %	p=0,748 HR (análisis multivariado) =1,064 [IC 95 %, 0,580-1,950] p=0,841	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; G4: grado 4; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ND: n disponible; NE: no estimado; OC: observacional comparativo; OR: odds ratio; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; RR: riesgo relativo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global. * Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

4. Sistema digestivo

Cáncer esofágico población adulta

Tabla 99. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer esofágico en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Lin 2020 (92) - ECA	*EA totales G3+, independientemente de si se han asociado al tratamiento	46	25 (54 %)	61	39 (64 %)	NE	Incluye EA agudos y crónicos, no se indica el tiempo específico de cada uno No se evaluaron las diferencias en cuanto a EA individuales, mientras que se calculó una medida sobre toxicidad global (TTB: <i>total toxicity burden</i>).
	*EA totales G3+, relacionados con el tratamiento	46	22 (48 %)	61	32 (52 %)	NE	
Fang, 2018 (93) - OC con emparejamiento	*Linfocitopenia G4 según CTCAE v4.0	110	34 (31 %)	110	52 (47 %)	OR 0,5 (IC 95 %, 0,29-0,87) p=0,1 (referencia= comparador)	
Bhangoo, 2020 (94) - OC sin emparejamiento	*EA totales G3 relacionados cin el tratamiento (incluye linfocitopenia de G3+) según CTCAE v4.0	32	5 (15,6 %)	32	3 (9,4 %)	NE p=0,71	También se reportan esofagitis, náusea, vómitos, dermatitis asociada a radiación, fatiga, deshidratación y anemia, G2 y G3
	*Linfocitopenia G3 al final de tratamiento según CTCAE v4.0	32	27 (84 %)	32	26 (81 %)	NE	El p valor que presentaron fue para comparar la distribución desagregada de grados (G2, G3) entre grupos intervención y comparador
	Disfagia G2 según CTCAE v4.0	32	17 (53 %)	32	8 (25 %)	NE	El p valor que presentaron fue para comparar la distribución desagregada de grados (G2, G3) entre grupos intervención y comparador
Choi, 2022 (95) - OC sin emparejamiento	*Linfocitopenia G4	15	3 (20 %)	16	2 (12,5 %)	NE p=0,654	No se reporta la escala para clasificar la gravedad de los EA.
DeCesaris, 2020 (96) - OC sin emparejamiento	*EA totales G4+ según CTCAE v5.0	18	0 (0 %)	36	0 (0 %)	NE	

Tabla 99. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
DeCesaris, 2020 (96) - OC sin emparejamiento	Toxicidad relacionada con hidratación y nutrición G2/G3	18	2 (11 %)	36	7 (19 %)	NE	
	Esofagitis/disfagia G2	18	6 (33 %)	36	10 (28 %)	NE	
Suh, 2021 (98) - OC sin emparejamiento	Esofagitis, efusión pleural, efusión pericárdica y neumonitis de radiación grados G2+ y G3+ según CTCAE v4.0	48		29		No hay diferencias estadísticamente significativas entre terapias (p-valor no reportado)	No se reportan resultados desagregados por terapia
Xi, 2017 (99), OC sin emparejamiento	*Neumonitis G4 según CTCAE v3.0	132	0 (0 %)	211	1 (0,5 %)	NE	También se reportan otros EA como fatiga, pérdida de peso, náusea, anorexia, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar, efusión pleural, efusión pericárdica, fistula y estenosis esofágicas, de G1 a G5. El p valor que presentaron fue para comparar la distribución desagregada de grados (G1-G5) entre grupos intervención y comparador
	*Esofagitis G3 según CTCAE v3.0	132	15 (11,4 %)	211	30 (14,2 %)	NE	El p valor que presentaron fue para comparar la distribución desagregada de grados (G1-G5) entre grupos intervención y comparador
	Esofagitis G2 según CTCAE v3.0	132	45 (34,1 %)	211	66 (31,3 %)	NE	El p valor que presentaron fue para comparar la distribución desagregada de grados (G1-G5) entre grupos intervención y comparador
Shiraishi, 2018 (101), OC con emparejamiento	*Linfocitopenia G4 según CTCAE v4.0	136	24 (18 %)	136	55 (40 %)	NE p<0,0001	Datos cohorte emparejada
EA crónicos o tardíos							
Makishima, 2015 (97) - OC sin emparejamiento	*EA totales G4	25	0 (0 %)	19	0 (0 %)	NE	También se reportan neumonitis farmacológica e infección pulmonar, y para todos los desenlaces G2 a G5.
	*Neumonitis de radiación G3	25	0 (0 %)	19	1 (5,3 %)	NE	
	*Efusión pulmonar G3	25	0 (0 %)	19	1 (5,3 %)	NE	
	Efusión pericárdica G2	25	1 (4,0 %)	19	10 (52,6 %)	NE	

Tabla 99. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Lin 2020 (92) - ECA	*SG a los 3 años	46	51,2 % [IC 95 %, 34,8-65,4 %]	61	50,8 % [IC 95 %, 36,2-63,6 %]	NE p=0,60	
Fang, 2018 (93) - OC con emparejamiento	*SG a 8 años	110		110		HR=0,82 [IC 95 %, 0,56-1,20] p=0,30 (referencia= comparador)	
Bhango, 2020 (94), OC sin emparejamiento	*SG a 1 año	32	74 %	32	71 %	NE p=0,62	
Choi, 2022 (95) - OC sin emparejamiento	*SG a los 2 años	14	68,6 %	14	67,8 %	NE p=0,867	
DeCesaris, 2020 (96) - OC sin emparejamiento	*SG a los 18 meses	18	83 % [IC 95 %, 71-95 %]	36	59 % [IC 95 %, 50-68 %]	NE p=0,31	
Suh, 2021 (98) - OC sin emparejamiento	*SG a los 5 años	48		29		No hay diferencias estadísticamente significativas ent e terapias, p-valor=0,52	No se reportan resultados desagregados por terapia, solo curvas de Kaplan-Meier
Xi, 2017 (99), OC sin emparejamiento	*SG a los 5 años	132	41,6 %	211	31,6 %	NE p=0,011	

Tabla 99. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Calidad de vida							
Lin 2020 (92) - ECA	Cuestionario de calidad de vida europeo (European Quality of life Five Dimension Five Level, 5Q-5D-5L) (de 0 a 1) pasados 3 meses del tratamiento- puntuación total	23	Media (DE) de la diferencia pre y postratamiento: 0,02 (0,12)	44	Media (DE) de la diferencia pre y postratamiento: 0,01 (0,12)	p=0,86	También se reporta un p-valor de análisis ajustado, también no significativo
	Escala visual análoga de dolor (Visual Analog Scale, VAS) (de 0 a 100) pasados 3 meses del tratamiento - puntuación total	23	Media (DE): 84,3 (12,8)	44	Media (DE): 84,1 (16,7)	p=0,65	También se reporta un p-valor de análisis ajustado, también no significativ
Garant, 2019 (100) - OC sin emparejamiento	Calidad de vida relacionada con la salud, cuestionario FACT-E (de 0 a 176 puntos) - puntuación total	62	Media (DE) de la diferencia pre y postratamiento: -12,7 (19,9)	63	Media (DE) de la diferencia pre y postratamiento: -20,6 (19,1)	P=0,026	También se reportan otras subescalas/ puntuaciones que forman parte de FACT-E: FACT-G, subescala de cáncer esofágico, subescala de bienestar emocional, subescala de bienestar funcionar, subescala de bienestar físico y subescala de bienestar social y familiar
Calidad de vida							
Lin 2020 (92) - ECA	*SLP a los 3 años	46	44,5 % [IC 95 %, 28,8-59,1 %]	61	44,5 % [IC 95 %, 31,3-56,9 %]	NE p=0,70	
Bhangoo, 2020 (94) - OC sin emparejamiento	*SLP a 1 año	32	71 %	32	45 %	NE p=0,15	
	Supervivencia libre de metástasis distante a 1 año	32	87 %	32	65 %	NE p=0,08	
	Control local a 1 año	32	92 %	32	84 %	NE p=0,87	
	Control local-regional a 1 año	32	92 %	32	80 %	NE p=0,76	
Choi, 2022 (95) - OC sin emparejamiento	Supervivencia libre de enfermedad a los 2 años	14	34,5 %	14	33,3 %	NE p=0,749	
	Recurrencia a las 4-6 semanas postcirugía	14	6 (42.9 %)	14	8 (57,1 %)	NE	

Tabla 99. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer esofágico en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Choi, 2022 (95) - OC sin emparejamiento	Recurrencia distante	18	4 (22 %)	36	9 (25 %)	NE p=0,55	
DeCesaris, 2020 (96) - OC sin emparejamiento	Recurrencia local-regional	18	2 (11 %)	36	5 (14 %)	NE p=0,78	
	Control distante a los 18 meses	18	79 % [IC 95 %, 68-90 %]	36	72 % [IC 95 %, 63-81 %]	NE p=0,93	
	Control local-regional a los 18 meses	18	94 % [IC 95 %, 89-99 %]	36	92 % [IC 95 %, 87-97 %]	NE p=0,59	
Suh, 2021 (98) - OC sin emparejamiento	*SLP a los 5 años	48		29		NE p=0,72	No se reportan resultados desagregados por terapia, solo curvas de Kaplan-Meier
Xi, 2017 (99), OC sin emparejamiento	Recurrencia local-regional	132	33,3 %	211	41,7 %	NE p=0,121	
	Recurrencia distante	132	33,3 %	211	45,0 %	NE p=0,032	
	*SLP a los 5 años	132	34,9 %	211	20,4 %	NE p=0,001	
	Supervivencia libre de fallo local-regional a los 5 años	132	59,9 %	211	49,9 %	NE p=0,075	
	Supervivencia libre de metástasis distante a los 5 años	132	64,9 %	211	49,6 %	NE p=0,031	

Satisfacción o aceptabilidad

ND

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *hazard ratio*; EA: efectos adversos; G2: grado 2; G3: grado 3; G4: grado 4; IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; NE: no estimado; C: observacional comparativo; OR: odds ratio; RR: Riesgo relativo; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.

Cáncer pancreático población adulta

Tabla 100. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer pancreático en población adulta.

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Maemura, 2017 (102) OC sin emparejamiento	*EA totales G4 según CTCAE v4.0	10	0 (0 %)	15	0 (0 %)	NE	También se reportan neutropenia, anemia, malestar, náusea, anorexia y úlceras G2, G3 y G4
	*Leucopenia G3 según CTCAE v4.0	10	0 (0 %)	15	3 (20 %)	NE	
	Trombocitopenia G2 según CTCAE v4.0	10	1 (10 %)	15	3 (20 %)	NE	
EA crónicos o tardíos							
ND							
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Maemura, 2017 (102) OC sin emparejamiento	Progresión local	10	4 (0,4 %)	15	9 (0,6 %)	NE	
	Progresión distante	10	3 (0,3 %)	15	3 (0,2 %)	NE	
Calidad de vida							
ND							
Progresión							
Maemura, 2017 (102) OC sin emparejamiento	Progresión local	10	4 (0,4 %)	15	9 (0,6 %)	NE	
	Progresión distante	10	3 (0,3 %)	15	3 (0,2 %)	NE	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							

Tabla 100. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer pancreático en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EA: efectos adversos; G2: grado 2; G3: grado 3; G4: grado 4; ND: información no disponible; NE: información no especificada; OC: observación comparativa; OR: odds ratio; RR: Riesgo relativo; SG: supervivencia global.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios							

Hepatocarcinoma población adulta

Tabla 101. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en hepatocarcinoma en población adulta.

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Cheng 2020 (103) OC emparejado	Enfermedad hepática inducida por radiación clásica entre 2 semanas y 3 meses postradiación	51	0 (0 %)	50	0 (0 %)	NA	
	Enfermedad hepática inducida por radiación no clásica en un plazo de 3 meses postradiación	51	6 (11,8 %)	50	18 (36 %)	p=0,004	
De, 2021 (106) OC no emparejado	*Linfocitopenia G4 según CTCAE v4.0	40	8 %	103	23 %	p=0,007	
	*Linfocitopenia G3+ según CTCAE v4.0	40	55 %	103	72 %	p=0,04	
Hsieh, 2024 (107) OC no emparejado	Enfermedad hepática inducida por radiación (clásica y no clásica) - la no clásica incluye toxicidad hepática de G3+	105	12 (11,4 %)	54	16 (29,6 %)	p=0,007	
	*Sangrado de tracto genitourinario G3/G4	105	8 (7,6 %)	54	15 (27,8 %)	p=0,001	
	*Linfocitopenia G3/G4	105	41 (39 %)	54	35 (64,8 %)	p=0,003	

Tabla 101. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en hepatocarcinoma en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
EA crónicos o tardíos							
ND							
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Cheng 2020 (103) OC emparejado	*Cociente de riesgos instantáneos de SG	55		55		HR=0,56 [IC 95 %, 0,33-0,96] p=0,032	Resultados de los análisis no emparejados también disponibles.
Hasan 2019 (104) OC emparejado	*SG a 1 año	56	76,5 %	56	64,3 %	p=0,01	Resultados de cohorte emparejada.
	*SG a los 3 años	56	36,7 %	56	30 %	p=0,01	
Sanford, 2019 (105) OC no emparejado	*Mediana del tiempo de SG	49	31 meses	84	14 meses	NE	También se reporta la asociación entre supervivencia y terapia con un HR ajustado
	*SG a los 2 años	49	59,1 %	84	28,6 %	NE	
De, 2021 (106) OC no emparejado	*Mediana del tiempo de SG	40	33,2 meses [IC 95 %, 19,8-50,7]	103	13,2 meses [IC 95 %, 9,6-16,7]	HR=0,498 [IC 95 %, 0,315-0,786] p=0,003 (referencia=comparador)	
Hsieh, 2024 (107) OC no emparejado	*Mediana de tiempo de SG	105	18,9 meses	54	8,3 meses	p<0,001	
	*SG a 1 año	105	67,8 %	54	33,3 %	NE	
	*SG a los 2 años	105	40,2 %	54	18,5 %	NE	
	*SG a los 3 años	105	29,5 %	54	9,3 %	HR=0,157 [IC 95 %, 0,062-0,395] (multivariado) p<0,001 (referencia=comparador)	

Tabla 101. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en hepatocarcinoma en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Calidad de vida							
ND							
Progresión							
Sanford, 2019 (105) OC no emparejado	Fallo local	49		84		HR=0,74 [IC 95 %, 0,18-3,01] p=0,67	
	Fallo local y regional	49	0 (0 %)	84	2 (2,4 %)	NE	
	Control local a los 2 años	49	93 %	84	90 %	NE	
	Recurrencia local-regional	49	26 (53 %)	84	36 (42 %)	NE	
De, 2021 (106) OC no emparejado	Mediana del tiempo de supervivencia libre de enfermedad	40	36,2 meses [IC 95 %, 29,2-56,0]	103	19,6 meses [IC 95 %, 12,7-28,0]	NE	
	Mediana del tiempo de supervivencia libre de metástasis distante	40	30 meses [IC 95 %, 21,7-42,5]	103	45,7 meses [IC 95 %, 11,5-indefinido]	NE	
Hsieh, 2024 (107) OC no emparejado	*Mediana del tiempo de SLP	105	Mediana=7,4 meses	54	Mediana=3,3 meses	p=0,001	
	*SLP a 1 año	105	32,9 %	54	11,1 %	NE	
	*SLP a los 2 años	105	9,6 %	54	5,6 %	NE	
	*SLP a los 3 años	105	8,5 %	54	5,6 %	HR=0,438 [IC 95 %, 0,293-0,657] p<0,001 (referencia=comparador)	
	Control local a 1 año	105	93,4 %	54	49,6 %	NE	
	Control local a los 2 años	105	88,5 %	54	33,8 %	NE	
	Control local a los 3 años	105	88,5 %	54	27,0 %	HR=0,441 [IC 95 %, 0,292-0,665] p<0,001 (referencia=comparador)	

Tabla 101. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en hepatocarcinoma en población adulta (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EA: efectos adversos; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; NE: no estimado; OC: observacional comparativo; OR: odds ratio RR. Riesgo relativo; SLP: supervivencia libre de progresión.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

Cáncer anal población adulta

Tabla 102. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer anal en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Mohiudinn, 2021 (108) OC sin emparejamiento	EA agudos totales G2+	58	98 %	150	95 %	p=0,34	
	*EA agudos totales G3+	58	67 %	150	68 %	p=0,96	
EA crónicos o tardíos							
Mohiudinn, 2021 (108) OC sin emparejamiento	*EA tardíos totales G3+ a los 2 años	58	Incidencia acumulada: 1,8 %	150	Incidencia acumulada: 3,5 %	p=0,88	
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							

Tabla 102. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer anal en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
ND							
Calidad de vida							
ND							
Progresión							
Mohiudinn, 2021 (108) OC sin emparejamiento	Supervivencia libre de recurrencia local-regional	58	91 %	150	88 %	p=0,49	
	*SLP	58		150		HR (multivariado)=0,75 [IC 95 %, 0,28-2,0] p=0,56	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
EA: efectos adversos; G2: grado 2; G3: grado 3; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC: intervalo de confianza; ND: no disponible; OC: observacional comparativo; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; SLP: supervivencia libre de progresión.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

5. Sistema genitourinario

Cáncer de próstata población adulta

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata.

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Khmelevsky, 2018 (109) - ECA	EA gastrointestinales G1/G2		54,4 % (±5,4 %)		69,2 % (±5,7 %)	p<0,01	
	*EA gastrointestinales G3/G4		0 %		0 %	NA	
	EA genitourinarios G1/G2		33,3 % (±4,6 %)		36,1 % (±3,5 %)	No significativo (p-valor no reportado)	
	*EA genitourinarios G3/G4		0 %		1,9 % (±1,8 %)	No significativo (p-valor no reportado)	
Dutz, 2019 (111) - OC emparejado	*EA genitourinarios G3 según CTCAE v4.0 durante los 3 primeros meses postradiación	29	1 (3,4 %)	29	1 (3,4 %)	p=0,45	También se reportan los EA desagregados dentro de cada grupo, de G1 a G3.
	EA genitourinarios G1/2 según CTCAE v4.0 durante los 3 primeros meses postradiación	29	26 (89,7 %)	29	25 (86,2 %)		
	*EA gastrointestinales G3 según CTCAE v4.0 durante los 3 primeros meses postradiación	29	1 (3,4 %)	29	0 (0 %)	p=0,60	
	EA gastrointestinales G1/2 según CTCAE v4.0 durante los 3 primeros meses postradiación	29	18 (62,1 %)	29	16 (55,2 %)		
Fang, 2015 (112) - OC emparejado	EA genitourinarios G2/G3 según CTCAE v3.0	94	20 (21,3 %)	94	27 (28,7 %)	OR=0,63 [IC 95 %, 0,31-1,30] p=0,21	
	EA gastrointestinales G2/G3 según CTCAE v3.0	94	4 (4,3 %)	94	13 (13,8 %)	OR= 0,25 [IC 95 %, 0,07-0,89] p=0,03	
Santos, 2019 (115) – OC emparejado	*EA gastrointestinales G3 o superior según CTCAE v3.0 durante los primeros 90 días postradiación	70	0	197	0	NA	

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Santos, 2019 (115) – OC emparejado	EA genitourinarios G2+ según CTCAE v3.0 durante los primeros 90 días postradiación	70	12 (17,1 %)	197	43 (21,8 %)	OR=0,74 [IC 95 %, 0,37-1,50] p=0,406	También se reportan los EA desagregados
	EA gastrointestinales G1+ según CTCAE v3.0 durante los primeros 90 días postradiación	70	19 (27,1 %)	197	78 (39,6 %)	OR=0,57 [IC 95 %, 0,31-1,03] p=0,065	
	EA sistémicos G2+ según CTCAE v3.0 durante los primeros 90 días postradiación	70	9 (12,9 %)	197	12 (6,1 %)	p=0,117	
	Disfunción eréctil G2+ según CTCAE v3.0 durante los primeros 90 días postradiación	70	14 (20,0 %)	197	27 (13,7 %)	p=0,548	
Vapiwala, 2021 (122) – OC	*EA genitourinarios G3+ según CTCAE v4.0 durante los 3 primeros meses postradiación	298	0 %	612	2,7 %	p=0,002	
	EA gastrointestinales G2+ según CTCAE v4.0 durante los 3 primeros meses postradiación	298	3,8 %	612	4,4 %	p=0,67	
EA crónicos o tardíos							
Khmelevsky, 2018 (109) - ECA	EA gastrointestinales G2		10,2 % (±5,5 %)		34,8 % (±7,4 %)		
	*EA gastrointestinales G3/G4		0,9 % (±1,7 %)		1,3 % (±1,8 %)		
	EA genitourinarios G2		8,3 % (±5,0 %)		9,1 % (±4,5 %)		
	*EA genitourinarios G3/G4		2,8 % (±2,6 %)		3,8 % (±3,0 %)		
Dutz, 2019 (111) - OC emparejado	*EA genitourinarios G3 según CTCAE v4.0 a los 12 meses postradiación	22	0 (0 %)	22	1 (4,5 %)	p=0,53	También se reportan los EA desagregados dentro de cada grupo, de G1 a G3.
	EA genitourinarios G1/2 según CTCAE v4.0 a los 12 meses postradiación	22	10 (45,5 %)	22	13 (59,1 %)		
	*EA gastrointestinales G3 según CTCAE v4.0 a los 12 meses postradiación	22	1 (4,5 %)	22	0 (0 %)	p=0,35	
	EA gastrointestinales G1/2 según CTCAE v4.0 a los 12 meses postradiación	22	4 (18,2 %)	22	8 (36,4 %)		

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Fang, 2015 (112) - OC emparejado	EA genitourinarios G2/G3 según CTCAE v3.0	94	12 (12,8 %)	94	17 (18,3 %)		
	EA gastrointestinales G2/G3 según CTCAE v3.0	94	12 (12,8 %)	94	10 (10,8 %)		
	EA genitourinarios G2/G3 según CTCAE v3.0, de los 90 días a los 2 años	94	Incidencia acumulada: 13,7 %	94	Incidencia acumulada: 9,9 %	HR (para tiempo hasta aparición de EA)=0,56 p=0,22	También se reportan los resultados de las incidencias acumuladas a 1 año, resultados de modelos de regresión Cox para la tasa libre de toxicidad a 1 año, y modelos multivariados.
	EA gastrointestinales G2/G3 según CTCAE v3.0, de los 90 días a los 2 años	94	Incidencia acumulada: 13,1 %	94	Incidencia acumulada: 12,4 %	HR (para tiempo hasta aparición de EA)=1,24 p=0,62	
Pan, 2018 (114) - OC emparejado	EA urinarios a los 2 años	341	33,3 %	1718	42,2 %	p<0,001	Estos outcomes también se reportan a los 6, 12 y 36 meses. También se reportan los outcomes urinarios e intestinales desagregados a los 6, 12, 24 y 36 meses
	EA urinarios	693		3465		HR=0,72 [IC 95 %, 0,63-0,83] p<0,001	
	EA intestinales a los 2 años	341	19,5 %	1718	15,4 %	p=0,02	
	EA intestinales	693		3465		HR=1,27 [IC 95 %, 1,05-1,55] p=0,02	
	Disfunción eréctil a los 2 años	341	20,7 %	1718	27,8 %	p<0,001	
	Disfunción eréctil	693		3465		HR=0,71 [IC 95 %, 0,59-0,84] p<0,001	
Santos, 2019 (115) - OC emparejado	EA genitourinarios G2+ según CTCAE v3.0 pasados 90 días postradiación	70	21 (30,0 %)	197	76 (38,6 %)	OR=0,55 [IC 95 %, 0,24-1,24] p=0,951	También se reportan los EA desagregados

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Santos, 2019 (115) - OC emparejado	EA gastrointestinales G1+ según CTCAE v3.0 pasados 90 días postradiación	70	17 (24,3 %)	197	51 (25,9 %)	OR=0,72 [IC 95 %, 0,40-1,32] p=0,292	
	EA sistémicos G2+ según CTCAE v3.0 pasados 90 días postradiación	70	3 (4,3 %)	197	11 (5,6 %)	p=1	
	Disfunción eréctil G2+ según CTCAE v3.0 pasados 90 días postradiación	70	15 (21,4 %)	197	54 (27,4 %)	p=0,318	
	*Supervivencia libre de toxicidad genitourinaria G3+ según CTCAE v3.0 a 5 años	70	>95 %	197	>95 %	p>0,05	
	Supervivencia libre de toxicidad genitourinaria G2+ según CTCAE v3.0 a 1 año	70	72,5 %	197	72,5 %	p=0,20	
	Supervivencia libre de toxicidad genitourinaria G2+ según CTCAE v3.0 a 2 años	70	70,7 %	197	66,8 %		
	Supervivencia libre de toxicidad genitourinaria G2+ según CTCAE v3.0 a 5 años	70	70,7 %	197	61,1 %		
	*Supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal G3+ según CTCAE v3.0 a 5 años	70	>95 %	197	>95 %	p>0,05	
	Supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal G1+ según CTCAE v3.0 a 1 año	70	78,5 %	197	79,1 %	p=0,74	
	Supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal G1+ según CTCAE v3.0 a 2 años	70	75,3 %	197	76,3 %		
	Supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal G1+ según CTCAE v3.0 a 5 años	70	75,3 %	197	73,7 %		
Sheets, 2012 (116) - OC emparejado	EA gastrointestinales (diagnósticos) después de 1 año postradiación	684	Eventos: 235 100 persona-años: 19	684	Eventos: 301 100 persona-años: 16,9	Rate Ratio=0,66 [IC 95 %, 0,55-0,79]	También se reportan eventos urinarios relacionados con la incontinencia y fracturas de cadera.
	EA urinarios no relacionados con incontinencia (diagnósticos) después de 1 año postradiación	684	Eventos: 161 100 persona-años: 22	684	Eventos: 144 100 persona-años: 22,9	Rate Ratio=1,25 [IC 95 %, 0,99-0,58]	
	EA relacionados con disfunción erectil (diagnósticos) después de 1 año postradiación	684	Eventos: 145 100 persona-años: 22	842	Eventos: 164 100 persona-años: 22,2	Rate Ratio=0,89 [IC 95 %, 0,70-0,12]	

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Yu, 2013 (117) - OC emparejado	EA genitourinarios a los 6 meses	421	25 (5,9 %)	842	80 (9,5 %)	OR=0,60 [IC 95 %, 0,38-0,96] p=0,03	
	EA genitourinarios a los 12 meses	314	59 (18,8 %)	628	110 (17,5 %)	OR=1,08 [IC 95 %, 0,76-1,54] p=0,66	
	EA gastrointestinales a los 6 meses	421	12 (2,9 %)	842	30 (3,6 %)	OR=0,84 [IC 95 %, 0,42-1,66] p=0,61	
	EA gastrointestinales a los 12 meses	314	31 (9,9 %)	628	64 (10,2 %)	OR=0,97 [IC 95 %, 0,61-1,53] p=0,89	
Vapiwala, 2021 (122) - OC	*EA genitourinarios G3+ según CTCAE v4.0 después de los 3 meses postradiación	568	1,6 %	1282	3,7 %	OR=0,45 [IC 95 %, 0,16-1,28]	También se reportan los OR con análisis multivariado e imputación múltiple, y propensity score weighting
	EA gastrointestinales G2+ según CTCAE v4.0 después de los 3 meses postradiación	568	11,1 %	1282	4,8 %	OR=2,71 [IC 95 %, 1,17-6,26]	
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Khmelevsky, 2018 (109) - ECA	*SG a los 5 años	116	74,0 % (±5,0 %)	173	78,8 % (±4,1 %)	p>0,05	
	*SG a los 10 años	116	55,9 % (±9,0 %)	173	60,6 (±5,7 %)		
Barsky, 2021 (110) – OC emparejado	*Mortalidad específica por cáncer de p óstata	65	0 (0 %)	195	2 (1,0 %)	NE	
	*Mortalidad por todas las causas	65	1 (1,5 %)	195	9 (4,6 %)	HR (univariado)=0,62 [IC 95 %, 0,07-5,31] p=0,67	También se reportan los HR y los pes de modelos multivariados, y de modelos univariados y multivariados sin las cohortes emparejadas.
	*Mortalidad por todas las causas a 5 años, incidencia acumulada	65		195		p=0,66	

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Liu, 2021 (113) – OC emparejado	*SG a los 10 años	1860	80,2 %	1860	71,3 %	HR=1,64 [IC 95 %, 1,32-2,04] p<0,001	También se reporta la SG según análisis univariado sin cohortes emparejadas, y análisis multivariado.
Calidad de vida							
Dutz, 2019 (111) - OC emparejado	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), módulo QLC-C30 v3.0 - actividades de la vida diaria a los 12 meses (puntuación de 0 a 100)	10	Media (DE) de cambio desde el pretratamiento: 0,0 (16,7) Magnitud del cambio: sin cambio	10	Media (DE) de cambio desde el pretratamiento: -11,1 (34,4) Magnitud del cambio: moderado	p=0,78	También se reportan el resto de ítems de los módulos del EORTC, y todos ellos para los 3 y 12 meses postradiación en comparación con el pretratamiento (baseline).
	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), módulo QLC-C30 v3.0 - funcionamiento emocional a los 12 meses (puntuación de 0 a 100)	11	Media (DE) de cambio desde el pretratamiento: 20,4 (35,6) Magnitud del cambio: mucho	11	Media (DE) de cambio desde el pretratamiento: 1,9 (13,7) Magnitud del cambio: sin cambio	p=0,53	
	EORTC, módulo específico de cáncer de p óstata (QLQ-PR25) - síntomas intestinales a los 12 meses (puntuación de 0 a 100)	10	Media (DE) de cambio desde el pretratamiento: 25,0 (29,7) Magnitud del cambio: mucho	10	Media (DE) de cambio desde el pretratamiento: 16,7 (20,4) Magnitud del cambio: moderado	p=0,77	
	EORTC, módulo específico de cáncer de p óstata (QLQ-PR25) - incontinencia a los 12 meses (puntuación de 0 a 100)	11	Media (DE) de cambio desde el pretratamiento: 33,3 (47,1) Magnitud del cambio: mucho	11	Media (DE) de cambio desde el pretratamiento: 13,3 (16,3) Magnitud del cambio: moderado	p=0,72	

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Bai, 2020 (118) - OC	EPIC – dominio intestinal a los 3 meses	47	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 9 (19,1 %)	68	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 27 (39,7 %)	p=0,02	También se reportan los cambios de puntuación media entre pretratamiento y postratamiento inmediato y a los 3 meses.
	EPIC – dominio irritación/obstrucción urinaria a los 3 meses	48	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 6 (12,5 %)	70	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 16 (22,9 %)	p=0,23	
	EPIC – dominio incontinencia urinaria a los 3 meses	51	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 11 (21,6 %)	69	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 17 (24,6 %)	p=0,83	
Gray, 2013 (119) - OC	Prostate Cancer Symptom Indices (PCSI) para los grupos de PT e IMRT, y EPIC para el grupo de 3DCRT – dominio intestinal rectal a los 12 meses (de 0 a 100)	85	Cambio en la puntuación media desde el pretratamiento (DE): -6,4 (13,2)	IMRT: 1433DCRT: 118	Cambio en la puntuación media desde el pretratamiento (DE): IMRT: -6,3 (16,2) 3DCRT: -5,2 (8,9)	p intervención <0,001 p IMRT<0,001 p 3DCRT<0,001	También se reportan resultados inmediatamente postratamiento (2-3 meses) y a los 24 meses, con diferentes niveles de significación
	Prostate Cancer Symptom Indices (PCSI) para los grupos de PT e IMRT, y EPIC para el grupo de 3DCRT dominio irritación/obstrucción urinaria a los 12 meses (puntuación de 0 a 100)	85	Cambio en la puntuación media desde el pretratamiento (DE): -6,0 (16,9)	IMRT: 144 3DCRT: 118	Cambio en la puntuación media desde el pretratamiento (DE): IMRT: 0,9 (15,8) 3DCRT: -2,1 (9,8)	p intervención=0,002 p IMRT=0,513 p 3DCRT=0,021	

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Gray, 2013 (119) - OC	Prostate Cancer Symptom Indices (PCSI) para los grupos de PT e IMRT, y EPIC para el grupo de 3DCRT – dominio de incontinencia urinaria a los 12 meses (puntuación de 0 a 100)	82	Cambio en la puntuación media desde el pretratamiento (DE): -2,9 (11,8)	IMRT: 138 3DCRT: 110	Cambio en la puntuación media desde el pretratamiento (DE): IMRT: -4,1 (15,6) 3DCRT: -2,4 (14,7)	p intervención=0,032 p IMRT=0,003 p 3DCRT=0,089	
Hoppe, 2014 (120) - OC	EPIC – dominio intestinal a los 6 meses	1243	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 25 %	204	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 39 %	p=0,002	También se reportan los absolutos de la escala respecto al pretratamiento, y los ítems individuales de cada dominio. También se presentan resultados para los 12 y los 24 meses postratamiento, sin resultados significativos
	EPIC – dominio incontinencia urinaria a los 6 meses	1243	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 22 %	204	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 28 %	p=0,36	
	EPIC – dominio irritación/obstrucción urinaria a los 6 meses	1243	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 18 %	204	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 25 %	p=0,99	
	EPIC – dominio sexual a los 6 meses	1243	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 27 %	204	Diferencia mínimamente detectable respecto al pretratamiento (>50 % DE): 31 %	p=0,99	

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Lukez, 2023 (121) - OC	Patients completed International Prostate Symptom Score (IPSS) a los 12 meses (puntuación de 0 a 35)	485	Media: 8,1	287	Media: 6,6	OR (multivariado)=1,19 [IC 95 %, 0,98-1,44] p=0,08	También se reportan resultados de IPSS a los 24 y 36 meses
	Expanded PC Index Composite for Clinical Practice (EPIC) – frecuencia genitourinaria a los 12 meses	485	9,6 %	287	17,6 %	OR (multivariado)=1,07 [IC 95 %, 0,49-2,36] p=0,86	Resultados EPIC también reportados para 24 y 36 meses. Los resultados a los 12 meses tienen generalmente una magnitud de los OR superior, y hay pocos casos de seguimiento a 36 meses por lo que algunos OR no están disponibles.
	EPIC – dolor urinario a los 12 meses	485	3,4 %	287	3,6 %	OR (multivariado)=6,88 [IC 95 %, 1,12-42,2] p=0,037	
	EPIC – problemas de flujo urinario a los 12 mese	485	8,1 %	287	11,4 %	OR (multivariado)=1,08 [IC 95 %, 0,42-2,80] p=0,87	
	EPIC – total problemas gastrointestinales	485	4,9 %	287	4,8 %	OR (multivariado)=3,68 [IC 95 %, 0,84-16,24] p=0,085	
	EPIC – urgencia/dolor intestinal	485	4,9 %	287	7,8 %	OR (multivariado)=2,93 [IC 95 %, 0,84-10,22] p=0,091	
	EPIC – frecuencia intestinal	485	3,1 %	287	6,0 %	OR (multivariado)=3,48 [IC 95 %, 0,69-17,60] p=0,13	
Progresión							
Khmelevsky, 2018 (109) - ECA	SLP bioquímica a los 5 años	116	60,0 % (±5,4 %)	173	61,9 % (±4,4 %)	p>0,05	
	Supervivencia progresión bioquímica a los 10 años	116	45,5 % (±8,5 %)	173	42,8 (±7,1 %)		

Tabla 103. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de próstata (continuación).

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Barsky, 2021 (110) – OC emparejado	Fallo local	65	1 (1,5 %)	195	5 (2,6 %)	HR (univariado)=0,74 [IC 95 %, 0,08-6,65] p=0,80	También se reportan los HR y los p-valores de modelos multivariados, y de modelos univariados y multivariados sin las cohortes emparejadas.
	Fallo regional	65	6 (9,2 %)	195	13 (6,7 %)	HR (univariado)=1,67 [IC 95 %, 0,62-4,50] p=0,31	
	Fallo distante	65	6 (9,2 %)	195	18 (9,2 %)	HR (univariado)=1,43 [IC 95 %, 0,55-3,74]	
	Fallo local a 5 años, incidencia acumulada	65		195		p=0,79	
	Fallo regional a 5 años, incidencia acumulada	65		195		p=0,31	
	Fallo distante a 5 años, incidencia acumulada	65		195		p=0,46	
Sheets, 2012 (116) – OC emparejado	Necesidad de terapia oncológica adicional después de 1 año postradiación	684	Eventos: 52 100 persona-años: 27,5	684	Eventos: 58 100 persona-años: 26	Rate Ratio=1,26 [IC 95 %, 0,86-0,84]	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; G4: grado 4; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC: intervalo de confianza; ND: n disponible; NE: no estimado; OC: observacional comparativo; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los desenlaces primarios.							

Cáncer testicular población adulta

Tabla 104. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer testicular en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Pasalic, 2020 (123) OC sin emparejamiento	Diarrea aguda G1/G2 según CTCAE v4.0	11	0 (0 %)	44	13 (29,5 %)	pr=0,039	También se reportan disuria y fatiga G1, sin diferencias significativas
	Nausea y/o emesis G1/G2 según CTCAE v4.0	11	6 (54,5 %)	44	33 (75,0 %)	p=0,182	
	Dermatitis G1 según CTCAE v4.0	11	3 (27,3 %)	44	1 (2,3 %)	p=0,004	
EA crónicos o tardíos							
ND							
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
ND							
Calidad de vida							
ND							
Progresión							
Pasalic, 2020 (123) OC sin emparejamiento	Recaída/recurrencia de la enfermedad a los 5 años	11	0	44	2 (4,5 %)	NE	
	Aparición de tumor secundario	11	0	44	3 (6,8 %)	NE	
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G1: grado 1; G2: grado 2; HR: hazard ratio; ND: no disponible; NE: no estimado; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo							

6. Mama y sistema reproductor femenino

Cáncer de mama población adulta

Tabla 105. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de mama en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
DeCesaris, 2019 (125) OC no emparejado	*EA cutáneos totales G4+ según CTCAE v4.0	39	0 (0 %)	47	0 (0 %)	NA	p=0,002 de comparar la distribución desagregada de grados entre grupos. También se reporta hyperpigmentación de G1 y G.
	*Dermatitis de radiación G3 según CTCAE v4.0	39	2 (5,1 %)	47	2 (4,3 %)	NE	
	Dermatitis de radiación G1/G2 según CTCAE v4.0	39	27 (94,9 %)	47	40 (85,1 %)	NE	
Sayan, 2023 (127) OC no emparejado	*EA totales G4+ según CTCAE v3.0	11	0 (0 %)	26	0 (0 %)	NA	
	*Dermatitis G3 según CTCAE v3.0	11	3 (27,3 %)	26	0 (0 %)	p=0,077	
	Dermatitis G2 según CTCAE v3.0	11	6 (54,5 %)	26	19 (73,1 %)	p=0,077	
EA crónicos o tardíos							
Galland-Girodet, 2014 (126) OC no emparejado	Cambios en la pigmentación de la piel a los 5 años	19	44 %	79	2 %	p≤0,0001	
	Atrofia de piel pa cheada a los 5 años	19	50 %	79	5 %	p≤0,0001	
	Telangiectasia >4 cm2 a los 7 años	19		79		p<0,0001	Análisis longitudinal de tiempo hasta el evento
	Despigmentación moderada/severa	19		79		p<0,0001	Análisis longitudinal de tiempo hasta el evento
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							

Tabla 105. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de mama en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Chowdary, 2019 (124) OC no emparejado	*SG a 5 años	871	91,9 %	723.621	88,9 %	p<0,001	
Calidad de vida							
ND							
Progresión							
Pasalic, 2020 (123) OC sin emparejamiento	Recaída/recurrencia de la enfermedad a los 5 años	11	0	44	2 (4,5 %)	NE	
	Aparición de tumor secundario	11	0	44	3 (6,8 %)	NE	
Satisfacción o aceptabilidad							
Teichman, 2018 (128) OC no emparejado	Satisfacción con la cirugía estética (Harvard Cosmesis Scale) (de 1 a 4)	72	Media (DE): 3,40 (0,75)	57	Media (DE): 2,44 (0,96)	p<0,001	
	Desenlaces de salud funcionales y estéticos (Breast Cancer Treatment Outcome Scale, BCTOS) (22 preguntas puntuadas de 1 a 4) - dominio ponderado mediante los resultados de las 3 preguntas más relevantes según los pacientes	72	Media: 1,84	57	Media: 2,55	p<0,001	También se reportan los resultados de todas las preguntas desagregadas.
	Efectos a largo plazo y gravedad de la fatiga (<i>Brief Fatigue Inventory</i> , BIF) (9 preguntas puntuadas de 0 a 10) - puntuación total excluyendo la primera pregunta	72	Media (DE): 15,3 (17,11)	57	Media (DE): 27,25 (22,26)	p<0,002	También se reportan los resultados de todas las preguntas desagregadas y la puntuación ponderada de las 3 preguntas más relevantes según los pacientes.

Tabla 105. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer de mama en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Teichman, 2018 (128) OC no emparejado	Calidad de vida física y mental (Medical Outcomes Study, MOS) (20 preguntas, puntuadas de 1 a 5)	72		57		Diferencias significativas e preguntas de los dominios de salud general, funcionalidad emocional y social, percepción de la salud (p-valores de <0,05 a <0,001)	Resultados numéricos no reportados, solo algunos p-valores.
	Escala de Imagen Corporal (Body Image Scale, BIS) (10 preguntas, puntuadas de 1 a 4)	72	Media (DE): 12,04 (3,75)	57	Media (DE): 13,91 (5,25)	p<0,03	También se reportan los resultados de todas las preguntas desagregadas.
	Perspectiva general según escala diseñada por los investigadores (9 preguntas, puntuadas de 1 a 5) - Pregunta "preocupación por si la enfermedad vuelve"	72	Media: 2,31	57	Media: 3,27	p<0,001	También se reportan los resultados del resto de preguntas de la escala.
Progresión							
Galland-Girodet, 2014 (126) OC no emparejado	Fallo local a 7 años	19	Incendencia acumulada: 11 %	79	Incendencia acumulada: 4 %	p=0,22	
Satisfacción o aceptabilidad							
Galland-Girodet, 2014 (126) OC no emparejado	Puntuación cosmética a 1 año	18	Clasificación excelente 10 (56 %)	55	Clasificación excelente: 33 (60 %)		
	Satisfacción del paciente a 1 año	18	Totalmente satisfecha: 17 (94 %)	54	Totalmente satisfecha: 53 (98 %)		
Teichman, 2018 (128) OC no emparejado	Perspectiva general según escala diseñada por los investigadores (9 preguntas, puntuadas de 1 a 5) - Pregunta "feliz/contento con la opción de tratamiento"	72	Media: 4,92	57	Media: 4,20	p<0,001	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; G4: grado 4; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ND no disponible; NE: no estimado; OC: observacional comparativo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

Cáncer uterino población adulta

Tabla 106. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer uterino en población adulta

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
SEGURIDAD							
EA agudos							
Xu, 2018 (130) OC sin emparejamiento	*EA totales G3/G4 según CTCAE v4.0	7	0 (0 %)	18	2 (11 %)	NE	
	EA gastrointestinales G1/G2 según CTCAE v4.0	7	7 (100 %)	18	17 (94 %)	NE	
EA crónicos o tardíos							
ND							
Neoplasias secundarias a irradiación							
ND							
EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICAS							
Mortalidad y supervivencia global							
Anderson, 2022 (129) OC sin emparejamiento	Resultados reportados por el paciente >G2 según PRO-CTCAE	22 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 55 %, 45 %, 59 % y 36 %, respectivamente.	82 %	45 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 67 %, 56 %, 62 % y 49 %, respectivamente.	91 %	p =0,28	
	Resultados reportados por el paciente >G3 según PRO-CTCAE	22 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 55 %, 45 %, 59 % y 36 %, respectivamente.	77 %	45 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 67 %, 56 %, 62 % y 49 %, respectivamente.	87 %	p =0,33	
	Resultados genitourinarios reportados por el paciente >G2 según PRO-CTCAE	22 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 55 %, 45 %, 59 % y 36 %, respectivamente.	64 %	45 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 67 %, 56 %, 62 % y 49 %, respectivamente.	73 %	p =0,43	

Tabla 106. Resultados de seguridad y eficacia y efectividad clínicas en cáncer uterino en población adulta (continuación)

Primer autor y año (tipo de diseño)	Medida	Intervención		Comparador		Intervención vs. comparador	Comentarios
		N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	N analizada	N pacientes con evento (%) o Tiempo medio al evento [IC 95 %]	RR / OR [IC 95 %] (p valor) o HR [IC 95 %], (p valor)	
Anderson, 2022 (129) OC sin emparejamiento	Resultados reportados por el paciente >G2 según PRO-CTCAE	22 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 55 %, 45 %, 59 % y 36 %, respectivamente.	23 %	45 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 67 %, 56 %, 62 % y 49 %, respectivamente.	36 %	p =0,25	
	Diarrea reportada por el paciente >G2 según PRO-CTCAE	22 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 55 %, 45 %, 59 % y 36 %, respectivamente.	46 %	45 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 67 %, 56 %, 62 % y 49 %, respectivamente.	67 %	p =0,10	
	Diarrea reportada por el paciente >G3 según PRO-CTCAE	22 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 55 %, 45 %, 59 % y 36 %, respectivamente.	9 %	45 (tasa de respuesta al terminar el tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses postratamiento de 67 %, 56 %, 62 % y 49 %, respectivamente.	33 %	p =0,05	
Calidad de vida							
ND							
Progresión							
ND							
Satisfacción o aceptabilidad							
ND							
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EA: efectos adversos; G3: grado 3; G4: grado 4; ND: no disponible; NE: no estimado							
* Desenlace priorizado tenido en consideración para la Tabla resumen de los resultados de los desenlaces primarios.							

ANEXO 7. Tabla de extracción de características y resultados de los estudios incluidos en el dominio de coste-efectividad

1. Cabeza y cuello

Tabla 107. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Brodin, 2021 (133)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Estimar el beneficio individual en calidad de vida y CE que aporta la PT en pacientes con cáncer de orofaringe tratados con RT definitiva como herramienta de toma de decisiones para la individualización del tratamiento. Localización: EE. UU. Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflicto de interés y reportan adecuadamente las fuentes de financiación	Población: 33 pacientes con cáncer orofaríngeo: edad 61 ± 8 años, 27 % mujeres; 24 % estadio II; 15 % estadio III; 61 % estadio IVa; 42 % p16 negativo y 58 % positivo; 64 % con dosis máxima de RT >66 Gy; 76 % con QT concurrente; 70 % fumadores de >10 paquetes-año. Intervención: IMPT Comparadores: IMRT Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: disfagia; esofagitis; hipotiroidismo; xerostomía; mucositis oral Fuentes: literatura (Rudmik, 2015; Ramaekers, 2011; Heudebert, 1997; Ramaekers, 2013; García, 2014; Lee, 2014; Vidal-Trecan, 2002; Lundkvist, 2005; Chan, 2011; Brown, 2008) Costes: Medida: \$ estadounidenses Costes: tratamiento radioterápico; tratamiento de complicaciones (suma tratamientos individuales de mucositis oral o esofagitis, disfagia, hipotiroidismo, xerostomía); pérdidas productivas Fuentes: coste RT basado en 33 fracciones y honorarios médicos de 2017 (Medicare), costes de complicaciones basados en datos institucionales y bases de datos de EE. UU.	Perspectiva del análisis: Social Horizonte temporal: NR Ajuste temporal: 3 % Modelización: La metodología aplicada estima el CE de la PT basándose en diferencias dosimétricas y las correspondientes estimaciones de las PCTN que luego informan los cálculos de los AVAC. Se hizo un análisis probabilístico (10.000 Monte Carlo muestras para 33 pacientes individuales, lo que da como resultado 330.000 muestras totales). Análisis de sensibilidad: Análisis por grupos de edad (mayores y menores de 65 años) y por expresión del marcador p16 del VPH. AS determinista para evaluar el impacto en el cálculo de AVAC de la proporción supuesta de pacientes para quienes la disfagia era crónica o desapareció en 5 años y para evaluar el impacto del coste de la PT.	Parámetros: Utilidades promedio (AVAC): disfagia: 0,83 esofagitis: 0,66 hipotiroidismo: 0,97 xerostomía: 0,82 mucositis oral: 0,06 Costes (\$): IMRT: 20.257 (33 fracciones) IMPT: 36.659 (33 fracciones) mucositis oral o esofagitis: 32.046,1 disfagia: 20.536 hipotiroidismo: 174,2 xerostomía: 482,4 Análisis incremental: Incremento en costes: NR Incremento en salud: NR RCEI: mediana de 361.405 \$/AVAC para todos los pacientes, con un rango de 54.477 \$/AVAC a 1.508.845 \$/AVAC entre pacientes individuales. Análisis de sensibilidad: La RCEI promedio para pacientes <65 años fue de 341.081 \$/AVAC, en comparación con 399.533 \$/AVAC para los ≥65 años. La RCEI promedio fue de 516.297 \$/AVAC para pacientes con marcador p16 negativo y 234.201 \$/AVAC para p16 positivos. Para pacientes con tumores p16 positivos tratados con irradiación ganglionar integral, se estima que la PT es CE en ≥50 % de los casos muestreados para 8/9 pacientes a 500.000 \$/AVAC, en comparación con 6/24 pacientes p16 negativos o que reciben irradiación unilateral del cuello.	El estudio muestra que el CE de la PT varía mucho entre pacientes individuales. Se estima que la PT es más CE para pacientes con tumores p16 positivos y aquellos tratados con irradiación ganglionar integral. Esto sugiere que la PT sería más beneficiosa para los paciente con cáncer de orofaringe en los que se espera un alto riesgo de experimentar complicaciones del tejido normal relacionadas con el tratamiento y aquellos que tienen un pronóstico de cáncer más prometedor y, por lo tanto, una esperanza de vida más larga. Este tipo de enfoque basado en modelos proporciona una vía para la selección de pacientes basada en el beneficio clínico estimado, qu puede ponderarse frente al mayor coste del tratamiento. En conclusión, los resultados sugieren que la toma de decisiones individualizada es clave a la hora de decidir si se ofrece PT para el cáncer de orofaringe, lo que también está respaldado por resultados de otros estudios.

Tabla 107. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Li, 2021 (138)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Evaluar el CE y la aplicabilidad de la IMPT frente a la IMRT para pacientes con cáncer orofaríngeo en China, con el objetivo de guiar el uso adecuado de la terapia con protones. Localización: China Periodo de realización: NR Conflictos de interés: Los autores confirman la ausencia de conflicto de interés y reportan adecuadamente las fuentes de financiación	Población: Pacientes con cáncer de orofaringe no metastásico recién diagnosticado. Se asume un paciente hombre de 56 años con cáncer de orofaringe escamoso en estadio IVA (T2N2M0), para representar a los pacientes chinos promedio con cáncer de orofaringe. Intervención: IMPT Comparadores: IMRT Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: cáncer; disfagia; xerostomía; disfagia y xerostomía de forma conjunta Fuentes: literatura Costes: Medida: \$ estadounidenses Costes (anuales): IMPT e IMRT; QT concurrente; seguimiento; terapia paliativa; disfagia; xerostomía Fuentes: fuentes administrativas	Perspectiva del análisis: Sistema nacional de salud Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 3 % Modelización: Árbol de decisión combinado con modelo Markov de 7 estados para reproducir el desarrollo natural de cáncer orofaríngeo y toxicidades tardías, y evaluar el CE de IMPT frente a IMRT. Análisis de sensibilidad: Análisis de subgrupos por diferentes niveles de reducción de las PCTN y niveles de edad. Análisis de umbrales para identificar los valores umbral de CE para los parámetros. Se aplicaron otros 2 niveles de costes para la IMPT (40.000 y 30.000 \$) para evaluar la influencia de la disminución de los costes del tratamiento con PT en el CE. ASP para evaluar la robustez del modelo teniendo en cuenta la incertidumbre conjunta para los parámetros del mismo. Se utilizó el diagrama de tornado para evaluar las influencias de los parámetros sobre la RCEI basándose en la variación conforme a su IC del 90 %. Se investigó la reducción mínima en las PCTN para que la PT sea CE basándose en diferentes DAP y sobre la base de diferentes costes de la PT.	Parámetros: Utilidades (AVAC): cáncer: 0,57 disfagia: 0,803 xerostomía: 0,846 disfagia y xerostomía: 0,763 Costes (\$): IMPT (incluyendo inversión inicial): 50.000 IMRT: 12.000 QT concurrente: 5.000 Seguimiento/año: 1.000 Terapia paliativa/año: 5.000 Disfagia/año: 3.000 Xerostomía/año: 2.000 Análisis incremental: Incrementos en salud: 0,205 AVAC Incrementos en costes: 34.926,6 \$ RCEI: 170.082,4 \$/AVAC para el caso base (no CE a la DAP actual en China). La IMPT podría ser CE para el caso base si los costes de tratamiento de IMPT (50.000 \$) se redujeran a ≤21.964,6 \$, ≤25.341,0 \$ y ≤35.608,5 \$ en los umbrales de DAP de 33.558 \$/AVAC, 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC, respectivamente. Para pacientes con edad promedio (56 años), los RCEI fueron 454.083,8 \$/AVAC, 217.370,3 \$/AVAC, 138.587,0 \$/AVAC, 99.283,6 \$/AVAC, 75.770,2 \$/AVAC, 65.150,4 \$/AVAC, 49.049,7 \$/AVAC y 40.746,3 \$/AVAC bajo niveles de reducción de las PCTN de 10, 20, 30, 40, 50, 60,70 y 80 %, respectivamente. Análisis de sensibilidad: Diagrama de tornado: PCTN de disfagia y de xerostomía después de la IMPT y coste IMPT eran los 3 principales parámetros que influían en la RCEI IMPT fue la estrategia recomendada en el 32,7 % de los casos, desde la perspectiva del beneficio neto Con la DAP actual de China (33.558 \$/AVAC) y un coste de tratamiento IMPT de 50.000 \$, la IMPT debería proporcionar una reducción mínima de PCTN de 47,5, 50,8, 55,6, 63,3 y 77,2 % para ser CE para pacientes de 10, 20, 30, 40 y 50 años, respectivamente. Reducir los costes actuales de la IMPT (50.000 \$) a 30.000 \$ haría que el umbral mínimo de reducción de las PCTN para ser CE disminuyera del 91,4 al 44,6 %, con la DAP actual de China.	Los resultados demostraron que existen escenarios de CE para la PT en pacientes chinos con cáncer orofaríngeo con la DAP actual de China. Por ahora, la PT es más favorable para pacientes más jóvenes que podrían obtener una reducción significativa de las PCTN. Con nuevas tecnologías emergentes de protones que optimizan los beneficios terapéuticos, el aumento gradual de la cobertura del seguro médico, el crecimiento económico y la reducción de los costes del tratamiento con protones debido a la apertura de más centros de protones en China, la PT podría llegar a ser más CE.

Tabla 107. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Sher, 2018 (145)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Realizar un ACE de la PT vs. IMRT para el carcinoma de orofaringe localmente avanzado. Localización: EE. UU. Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflictos d interés pero no reportan las fuentes de financiación	Población: Paciente de 65 años con carcinoma de células escamosas de orofaringe estadio IVa (rango 55-65 años). Intervención: PT + QT Comparadores: IMRT + QT Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: QRT (3 primeros meses); sin evidencia de enfermedad (tras 3 meses); sin evidencia de enfermedad con PEG (primeros 2 años); sin evidencia de enfermedad con PEG (tras 2 años); desutilidad disgeusia; desutilidad xerostomía; metástasis distal. Fuentes: literatura (ECA, registros, series de casos) Costes: Medida: \$ estadounidenses 2016 Costes considerados: tratamiento IMRT e IMPT; QT; inserción de PEG; retiro de PEG; suministro de alimentación por sonda mensual; recurrencia locorregional (mensual); recurrencia a distancia (mensual); osteonecrosis. Fuentes: calendario de pagos de Medicare de 2016 para la práctica hospitalaria, series de casos, costes de construcción en un centro de radiación.	Perspectiva del análisis: Pagador (Medicare) y social Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de Markov con 6 estados de salud. Análisis de sensibilidad: Análisis de subgrupos: pacientes VPH positivos y VPH negativos favorables. AS univariante evaluando variaciones en probabilidades de toxicidad (PEG, xerostomía, disgeusia), en VPH-positivos y VPH-negativos por separado y evaluando variaciones en las utilidades. ASP para estimar CE de la PT sobre distribuciones de resultados de toxicidad.	Parámetros: Utilidades (AVAC): QRT (3 primeros meses): 0,88 (0,83-0,92) Sin evidencia de enfermedad (tras 3 meses): 0,95 (0,93-0,98) Sin evidencia de enfermedad con PEG (primeros 2 años): 0,89 (0,75-0,94) Sin evidencia de enfermedad con PEG (tras 2 años): 0,88 (0,65-0,88) Desutilidad disgeusia: 0,059 (0,01-0,2) Desutilidad xerostomía: 0,059 (0,01-0,2) Metástasis distal: 0,57 (0,50-0,64) Costes (\$): Tratamiento IMRT: 23.137 (pagador) /27.192 (social) Tratamiento IMPT: 45.457 (pagador)/56.659 (social) QT: 856,20 Inserción de PEG: 1.284,71 Extracción de PEG: 100,47 Suministro mensual de alimentación por sonda: 444,54 Recurrencia locorregional (mensual): 3.923,21 Recurrencia distante (mensual): 11.211,02 Osteonecrosis: 10.000 Análisis incremental: Incrementos en salud (AVAC): VPH positivo: 12,89 IMRT; 12,96 PT VPH negativo: 8,41 IMRT; 8,45 PT Incrementos en costes (\$): VPH positivo: Perspectiva pagador: 87.485 IMRT, 107.649 PT. Perspectiva social: 91.541 IMRT, 118.852 PT. VPH negativo: Perspectiva pagador: 171.129 IMRT, 191.769 PT. Perspectiva social: 175.185 IMRT, 202.972 PT. RCEI (\$/AVAC): VPH positivo: Perspectiva del pagador: 288.000 Perspectiva social: 390.000 VPH negativo: Perspectiva del pagador: 516.000 Perspectiva social: 695.000	Bajo casi todos los supuestos de base, la PT no fue CE con la DAP de 100.000 \$/AVAC. Perspectiva pagador: CE solo en pacientes más jóvenes y asumiendo mejoras significativas en disfagia xerostomía. Este resultado se limitó a los pacientes VPH positivos, en quienes los riesgos competitivos de recurrencia de la enfermedad eran lo suficientemente bajos com para que los pacientes finalment se beneficiaran de una mejora e la calidad de vida. No hubo ningún escenario en el que la PT fuera CE para individuos VPH negativos. En conclusión, de acuerdo con los datos publicados y los supuestos sesgados que favorecen la PT, esta no fue CE desde la perspectiva del pagador o de la sociedad. Sin embargo, en los extremos de la superioridad de la PT, esta resultó CE para pacientes más jóvenes VPH-positivos.

Tabla 107. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Sher, 2018 (145)				Análisis de sensibilidad: Sería necesario reducir el riesgo de xerostomía en un 84 % para que la RCEI de la PT fuera inferior a 100.000 \$/AVAC, y no había un umbral para las otras toxicidades. La PT no fue CE para pacientes de 55 años, incluso si el riesgo de xerostomía o dependencia de PEG se redujera al 50 %, pero sí sería CE (RCEI de 87.000 \$/AVAC) si los riesgos de xerostomía y dependencia de PEG se redujeran a la mitad. La PT fue casi CE (RCEI 101.000 \$/AVAC) si la desutilidad xerostomía fuera 0,2. VPH negativos: RCEI siempre >100.000 \$/AVAC, incluso en condiciones poco realistas que favorecían fuertemente a la PT. En el ASP, para pacientes de 55 años, la PT fue CE en 0,4 % (0 %) y 25 % (2 %) de los ensayos con umbrales de DAP de 100.000 \$/AVAC y 150.000 \$/AVAC para las perspectivas del pagador (y sociedad), respectivamente. Para pacientes de 65 años hubo 0 % de probabilidades de que la PT fuera CE en umbrales de DAP de 100.000 \$/AVAC. En casi todos los escenarios, la PT no fue CE, con RCEI>150.000 \$/AVAC bajo la perspectiva del pagador. Las RCEI para pacientes VPH negativos fueron generalmente superiores a 250.000 \$/AVAC bajo ambas perspectivas. VPH positivos: RCEI<100.000 \$/AVAC bajo perspectiva del pagador solo en pacientes más jóvenes que experimentaron una reducción del 50 % en xerostomía y gastrostomía.	

Tabla 107. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Ramaekers, 2013 (144)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Utilizar modelos de PCTN y estudios de planes de RT comparativos para explorar el CE de la IMPT en comparación con la IMRT para cáncer de cabeza y cuello. Localización: Países Bajos Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflicto de interés y reportan adecuadamente las fuentes de financiación	Población: 25 pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (estadio III-IV) (cáncer de cavidad oral, laringe y faringe), con una edad promedio de 61 años al inicio de la RT y disfagia y xerostomía pretratamiento de RTOG grado Intervención: IMPT que preserva la deglución Comparadores: IMRT que preserva la deglución Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Libre de enfermedad, sin toxicidad; libre de enfermedad, xerostomía ≥grado 2; libre de enfermedad, disfagia ≥grado 2; libre de enfermedad, xerostomía ≥grado 2 y disfagia ≥grado 2; enfermedad locorregional y enfermedad a distancia. Fuentes: literatura (estudio transversal, n=396, utilizando el cuestionario Euroqol 5D en pacientes holandeses con HNC, Ramaekers, 2011). Costes: Medida: € Costes considerados: Plan de tratamiento (para estrategia IMPT si CE); IMRT (tratamiento primario); logopedia (examen, consulta); consulta de RT; consulta de dentista; técnico de radiación; medicación y nutrición; cuidado dental (empaste, corona, prótesis parcial fija, tratamient de conducto radicular, placa dental, implante dental); terapia de rescate después de la recurrencia locorregional; muerte por cáncer y no por cáncer. Fuentes: guías, encuesta transversal, opinión de expertos.	Perspectiva del análisis: Sistema de salud Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 1,5 % para AVAC 4,0 % para costes Modelización: Modelo de Markov con 7 estados de salud para examinar y comparar los costes esperados y los AVAC de 3 estrategias de tratamiento: (1) IMPT para todos los pacientes; (2) IMRT para todos los pacientes; y (3) IMPT si es CE (en este caso, los pacientes para quienes se espera que IMPT sea CE reciben IMPT, los pacientes restantes reciben IMRT). Análisis de sensibilidad: AS: El supuesto de supervivencia igual para IMPT e IMRT en el análisis del caso base se relajó en un SA. Se realizaron ASP para reflejar l incertidumbre en los parámetros de entrada y su impacto en la CE estimada. Esto se hizo asignando una distribución a los parámetros de entrada y posteriormente extrayendo valores aleatorios de estas distribuciones usando la simulación Monte Carlo (20.000 iteraciones). ASP: Reflejar la incertidumb e en los parámetros de entrada y su impacto en la CE estimada.	Parámetros: Utilidades (AVAC): Libre de enfermedad, sin toxicidad: 0,880 (EE: 0,010) Libre de enfermedad, xerostomía ≥ grado 2: 0,826 (EE: 0,027) Libre de enfermedad, disfagia ≥grado 2: 0,803 (EE: 0,036) Libre de enfermedad, xerostomía ≥grado 2 y disfagia ≥grado 2: 0,761 (EE: 0,029) Enfermedad locorregional y enfermedad a distancia: 0,720 (EE: 0,070) Costes (€): IMRT (tratamiento primario): 10.036,49 IMPT (2,1 veces IMRT) Para la estrategia IMPT si eficiente, plan de tratamient adicional: 88 Examen de logopedia: 44,49 Consulta de logopedia: 22,25 Consulta de RT: 62,16 Consulta de dentista: 19,47 Técnico de radiación (por hora): 29,49 100 gramos de gel de fluoru o de sodio (1 % LNA): 7,55 Porción de nutrición líquida (125 mL): 3,70 125 mL de alimentación por tubo: 2,76 colocación y extracción del tubo: 210,91 empaste: 76,87 corona: 586,21 prótesis parcial fija: 1.595,95 tratamiento de conduct radicular: 271,74 placa dental (dientes superiores o inferiores): 463,09 implante dental (dientes superiores o inferiores): 2.339,45 terapia de rescate después de la recurrencia locorregional: 11.210,14 muerte por cáncer: 23.295,28 muerte no por cáncer: 16.603,30 Análisis incremental: Incremento de costes: IMPT si CE vs. IMRT todos los pacientes: 2.612 (IC 95 %: 2008 a 3.306) IMPT todos los pacientes vs. IMPT si CE: 7.339 (IC 95 %: 6001 a 8.744) Incremento de beneficios IMPT si CE vs. IMRT todos los pacientes: 0,043 (IC 95 %: 0,014 a 0,073) IMPT todos los pacientes vs. IMPT si CE: 0,057 (IC 95 %: 0,016 a 0,102)	El ACE basado en modelos PCTN y estudios de planificación resultó factible e informativo y permite el análisis de estrategias individualizadas. La mayor eficacia del IMPT no parece compensar los mayores costes para todos los pacientes con HNC. Sin embargo, cuando se supone una supervivencia igual entre ambas modalidades, parece tener valor identificar aquellos pacientes para quienes la IMPT es CE. Los resultados mostraron que, sobre la base de una supervivencia igual para IMPT e IMRT, la IMPT es CE para pacientes seleccionados individualmente en los Países Bajos. Por lo tanto, para la práctica clínica se recomienda hallar un equilibrio entre los costes y beneficios esperados para cad paciente individual.

Tabla 107. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad oral y faríngeo en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Ramaekers, 2013 (144)				RCEI: IMPT si CE frente a IMRT para todos los pacientes: 60.278 €/AVAC ganado. IMPT para todos los pacientes vs. IMPT si CE: 127.946 €/AVAC ganado. Análisis de sensibilidad: La IMRT fue más eficaz (0,967 VAC) y menos costosa (8.218 €) y, por tanto, dominó la IMPT en todos los pacientes. La estrategia individualizada fue equivalente a la IMRT para todos los pacientes, pero conlleva costes de un plan de tratamiento adicional; por tanto, no se consideró en el AS. La IMRT para todos los pacientes tuvo la mayor probabilidad (75 %) de ser CE.	

ACE: análisis de coste-efectividad; ACU: análisis de coste-utilidad; AS: análisis de sensibilidad; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; AVAC: años de vida ajustados a calidad; CE: coste-efectividad o coste-efectivo; DAP: disposición a pagar; EE: error estándar; EE. UU.: Estados Unidos; IMPT: intensity-modulated proton therapy; IMRT: intensity-modulated radio therapy; NR: no reportado; PCTN: probabilidad de complicación en tejido normal; PEG: percutaneous gastrostomy tube; PT: protonterapia; QRT: quimioradioterapia; QT: quimioterapia; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RT: radioterapia; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; VPH: virus del papiloma humano.

Tabla 108. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Li, 2022 (139)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Realizar un análisis de CE basado en una serie de asunciones para evaluar el CE de la IMPT vs. IMRT, con el objetivo de evaluar la posibilidad de uso de esta técnica de irradiación avanzada pero costosa en pacientes chinos con carcinoma nasofaríngeo. Localización: China Periodo de realización: NR Conflictos de interés: Los autores confirman la ausencia de conflicto de interés y reportan adecuadamente las fuentes de financiación	Población: Pacientes chinos con carcinoma nasofaríngeo. El caso base fue un paciente hombre de mediana edad (43 años) con carcinoma nasofaríngeo en estadio T2N2M0. Intervención: IMPT: Incluye RT radical (32 fracciones hasta una dosis total de 70 Gy) y 3 ciclos de QT concurrente con cisplatino. Comparadores: IMRT: Incluye RT radical (32 fracciones hasta una dosis total de 70 Gy) y 3 ciclos de QT concurrente con cisplatino. Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: disfagia Xerostomía pérdida de audición combinaciones de las anteriores muerte Fuentes: literatura (Ramaekers, 2011; Sullivan, 2006). Costes: Medida: costes ajustados a \$ estadounidenses, utilizando un tipo de cambio de 1 \$ = 6,47 RMB (28 de febrero de 2021). Costes: IMPT IMRT QT concurrente seguimiento anual tratamiento por disfagia tratamiento por xerostomía tratamiento por pérdida de audición Fuentes: datos institucionales.	Perspectiva del análisis: Sistema nacional de salud Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 3 % Modelización: Árbol de decisión combinado con dos modelos de Markov Análisis de sensibilidad: Para examinar la robustez del modelo en relación con la incertidumbre conjunta de los parámetros del modelo (costes y utilidades), ejecutando más de 50.000 iteraciones. Se identificó el 1 del 90 % de los parámetros. Se utilizó el diagrama de tornado para evaluar las influencias de los parámetros del modelo en el CE, variando cada parámetro sobre su IC del 90 %. Se investigó qué reducción de PCTN debe proporcionar la IMPT para ser considerada CE.	Parámetros: Utilidades: Sin complicación: 1 Disfagia: 0,803 Xerostomía: 0,846 Pérdida auditiva: 0,776 Disfagia y xerostomía: 0,763 Disfagia y pérdida auditiva: 0,579 Xerostomía y pérdida auditiva: 0,622 Disfagia, xerostomía, pérdida auditiva: 0,539 Muerte: 0 Costes (\$): IMPT: 50.000 IMRT: 12.000 QT concurrente: 5000 Seguimiento por año: 1.000 Tratamiento para disfagia por año: 3000 Tratamiento para xerostomía por año: 2000 Tratamiento para pérdida auditiva por año: 3000	Para el caso base, el grupo al que se les irradió con IMPT obtuvo 0,979 AVAC adicionales a un coste adicional de 23.633,2 \$, con una RCEI de 24.134,7 \$/AVAC, lo que demuestra que la IMPT fue CE de acuerdo a la DAP actual de China (33.558 \$/AVAC).

Tabla 108. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Li, 2022 (139)				Análisis incremental: Incremento en costes: Para reducción de PCTN de un x %, se obtuvo un incremento en costes en \$ de: 10 %: 33.210,3 20 %: 28.333,5 30 %: 23.633,2 40 %: 18.605,1 50 %: 13.778,4 60 %: 8.923,8 Incremento en beneficios: Para reducción de PCTN de un x %, se obtuvo un incremento en efectividad en AVAC de: 10 %: 0,323 20 %: 0,656 30 %: 0,979 40 %: 1,330 50 %: 1,668 60 %: 2,011 RCEI: Para reducción de PCTN de un %, se obtuvo una RCEI en \$/AVAC de: 10 %: 102.684,0 20 %: 43.161,2 30 %: 24.134,7 40 %: 13.991,6 50 %: 8.259,8 60 %: 4.436,1 Análisis de sensibilidad: Coste IMPT impactó RCEI: cuando el coste del IMPT varió de 37131,9 \$ a 62690,0 \$, la RCEI varió entre 10993,6 \$/AVAC y 37094,0 \$/AVAC. La IMPT debe proporcionar una reducción de las PCTN ≥24 % para ser considerada CE.	

Tabla 108. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de cavidad nasal y senos paranasales en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Li, 2020 (137)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Evaluar el CE de la IMPT vs. IMRT para la toma de decisiones sobre el tratamiento de los cánceres de senos paranasales y de cavidad nasal en China. Localización: China Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflicto de interés y reportan adecuadamente las fuentes de financiación	Población: Caso base: paciente de 47 años (edad promedio de los pacientes con este tipo de cáncer en China), estadio tumor T3N1M0, estadio III. Intervención: IMPT Comparadores: IMRT Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Sin cáncer Vivo con cáncer Fuentes: literatura (Ward MC et al., Noel CW et al.) Costes: Medida: \$ estadounidense Costes considerados: IMPT; IMRT; QT concurrente; seguimiento/año; terapia paliativa/año Fuentes: SPHIC, SYSUCC (datos administrativos locales)	Perspectiva del análisis: Sistema nacional de salud Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 3 % Todos los costes ajustados a \$, usando un tipo de cambio de 1 \$ = 6,93 RMB (23 enero 2020) Modelización: Árbol de decisión combinado con dos modelos de Markov de 3 estados Análisis de sensibilidad: Se hicieron análisis estratificados po diferentes niveles de edad. Se hizo un análisis para identificar umbral para los valores de los 3 principales parámetros que influyen en la RCEI po encima de los cuales la IMPT podría considerarse CE, teniendo en cuenta 3 umbrales de DAP (30.828 \$/AVAC, 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC). ASP para ilustrar la robustez del modelo basándose en la incertidumbre conjunta para los parámetros del modelo mediante la ejecución de más de 50.000 iteraciones. Se variaron los siguientes valores: Costes en \$ (IC del 90 %): IMPT: 37.258-62.775; IMRT: 10.723-13.287 QT concurrente: 3.710-6.284 Seguimiento/año: 872-1.127 Terapia paliativa/año: 3.724-6.269 Utilidades en AVAC (IC del 90 %): Sin cáncer: 0,822-1 Vivo con cáncer: 0,343-0,598	Parámetros: Utilidades (AVAC): Sin cáncer: 0,94 Vivo con cáncer: 0,47 Muerte: 0 Costes (\$): IMPT: 50.000 IMRT: 12.000 QT concurrente: 5.000 Seguimiento/año: 1.000 Terapia paliativa/año: 5.000 Análisis incremental: Incremento en salud: 1,65 AVAC Incremento en costes: 38.928,7 \$ RCEI: 23.611,2 \$/AVAC Análisis de sensibilidad: IMPT fue más CE en pacientes más jóvenes y fue CE solo en pacientes ≤66 años con la DAP de China, en pacientes ≤66 años con una DAP de 50.000 \$/AVAC, y en pacientes ≤71 años con una DAP de 100.000 \$/AVAC. Los RCEI fueron 14.999,4; 15.621,2; 16.663,5; 18.195,8; 20.721,7; 25.310,7; 35.134,5 y 74.440,1 \$/AVAC para 0,10, 20, 30, 40, 50, 60 y 70 años de edad, respectivamente. El diagrama de Tornado identificó que los 3 principales parámetros que influye on en la RCEI del caso base fueron la probabilidad de que la IMPT erradicara el cáncer, la probabilidad de que la IMRT erradicara el cáncer y el coste de la IMPT. Los demás parámetros tuvieron solo un impacto menor en la RCEI. Los escenarios CE para la IMPT existían en las siguientes condiciones independientes: - probabilidad de que la IMPT erradique el cáncer ≥0,859 con la DAP de China (≥ 0,809 con una DAP de 50.000 \$/AVAC, ≥0,769 con una DAP de 100.000 \$/AVAC); - probabilidad de que la IMRT erradique el cáncer ≤0,771 con la DAP de China (≤0,821 con una DAP de 50.000 \$/AVAC, ≤0,861 con una DAP de 100.000 \$/AVAC); - coste de la IMPT ≤61.899 \$ con la DAP de China (≤93.508,3 \$ con una DAP de 50.000 \$/AVAC, ≤175.945,3 \$ con una DAP de 100.000 \$/AVAC).	La IMPT fue CE para el caso base con la DAP de China, proporcionando 1,65 AVAC adicionales a un coste adicional de 38.928,7 \$ en comparación con la IMRT, y se obtuvo una RCEI de 23.611,2 \$/AVAC. Los resultados demostraron además que IMPT era CE para el tratamiento del cáncer de senos paranasales y de cavidad nasal en el entorno chino. Se encontró que la probabilidad de que la IMPT erradique el cáncer, la probabilidad de que la IMRT erradique el cáncer, el coste de la IMPT y la edad del paciente son componentes decisivos que influye en la RCEI. Aunque los hallazgos señalan que la IMPT fue CE para el cáncer de senos paranasales y de cavidad nasal en pacientes ≤66 años, debido al crecimiento del umbral de DAP y la reducción de costes de la IMPT, se espera que la IMPT se recomiende más en el futuro con respecto a CE.

ACE: análisis de coste-efectividad; ACU: análisis de coste-utilidad; AS: análisis de sensibilidad; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; AVAC: años de vida ajustados a calidad; CE: coste-efectividad o coste-efectivo; DAP: disposición a pagar; EE: UU.: Estados Unidos; HNC: Head and neck cancer; IC: intervalo de confianza; IMP : intensity-modulated proton therapy; IMRT: intensity-modulated radio therapy; NR: no reportado; OS: Overall survival; PCTN: probabilidad de complicación en tejido normal; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RMB: renminbi (moneda oficial de China); T: radioterapia.

2. Tórax

Tabla 109. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de pulmón en población adulta.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Aldenhoven, 2023 (131)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Explorar el CE de tres estrategias de tratamiento para pacientes con NSCLC en estadio III: 1. RT de fotones para todos los pacientes; 2. PT para todos los pacientes; 3. PT para pacientes seleccionados. Localización: Países Bajos Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflictos d interés, pero no reportan las fuentes de financiación	Población: Edad promedio (DE): 66 (10) años Mujeres: 30,8 % Fumadores: 36,9 % Con QT: 88,0 % Con WHO-PS ≥2: 11,6 % Intervención: PT Comparadores: RT con fotones Beneficios Medida: AVAC ± EE Utilidades consideradas: Enfermedad controlada y sin toxicidad Enfermedad con progreso y sin toxicidad Disnea Disfagia Cardiotoxicidad (infarto de miocardio, fallo cardiaco, arritmia) Edad >75 años Fuentes: literatura (Ramaekers, 2013; Doyle, 2008; Davies, 2015; Wehler, 2018; Szende, 2014). Costes: Medida: € 2019	Perspectiva del análisis: Social Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 4 % para costes 1,5 % para efectos (según las directrices económicas sanitarias holandesas) Modelización: Modelo analítico de decisión Análisis de sensibilidad: AS determinista univariante ASP Se evaluó la probabilidad de que las estrategias fueran CE en diferentes DAP. Análisis de escenarios: desde una perspectiva de sistema de salud, suponiendo que los minutos por fracción de PT y RT con fotones eran iguales (15 minutos), realizando un análisis de umbral para identificar l duración máxima de la fracción para PTindividualizada que seguía siendo CE, excluyendo las pérdidas de productividad para PT.	Parámetros: Utilidades (AVAC): Enfermedad controlada y sin toxicidad: $0,800 \pm 0,029$ Enfermedad con progreso y sin toxicidad: $0,794 \pm 0,038$ Disnea: $-0,05 \pm 0,012$ Disfagia: $-0,05 \pm 0,012$ Cardiotoxicidad (infarto de miocardio, fallo cardiaco, arritmia): $-0,06 \pm 0,011$; $0,14 \pm 0,022$; $-0,02 \pm 0,004$ Edad >75 años: $-0,01 \pm 0,002$ Costes (€): Construcción PT: 15.500.000 Construcción RT: 10.798.444 Equipamiento médico PT: 25.000.000 Equipamiento médico RT: 5.881.506 Personal PT (anual): 392.091 Personal RT (anual): 392.091 Coste por fracción PT: 1.062 Coste por fracción RT: 256 Disnea grado 2: 974 Disnea grado ≥3: 2.859 Disfagia grado 2: 46 por mes + 3,60 por porción Disfagia grado ≥3: 46 por mes + 505 hospitalización por día + 12 nutrición por día + 335 colocación tubo + 77 cuidados domiciliarios por hora Cardiotoxicidad: 62 - 293 para infarto de miocardio y 53 - 710 para fallo cardiaco y arritmia Seguimiento: 97 visita + 154 prueba imagen Desplazamiento: 3.18 parking por día o 3.13 fijo por taxi 2.82 por km. Cuidados informales: 15 Otras enfermedades: 1,235 - 17,778 Último año de vida: 3,517 - 8,815	Actualmente, la PT no es CE para todos los pacientes, ni para los pacientes seleccionados según modelos PCTN actuales utilizados en los protocolos de los Países Bajos. Sin embargo, con una mejor experiencia clínica, los costes de personal y tratamiento de la PT pueden disminuir con el tiempo, lo que potencialmente conduce a que la PT individualizada, con una selección óptima de pacientes, se convierta en una estrategia de CE.

Tabla 109. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de pulmón en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Aldenhoven, 2023 (131)		Costes considerados: Construcción PT Construcción RT Equipamiento médico PT Equipamiento médico RT Personal PT (anual) Personal RT (anual) Coste por fracción PT Coste por fracción RT Disnea grado 2 y ≥3 Disfagia grado 2 y ≥3 Cardiotoxicidad Seguimiento Desplazamiento Cuidados informales Otras enfermedades Último año de vida Fuentes: Peeters, 2010; Hakkaart, 2015; Hendriks, 2019; Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), 2019.		Análisis incremental: Incremento en coste PT vs. "RT con fotones para todos" (€): PT todos: 33.783 PT individualizado: 24.954 Incremento en salud PT vs. "RT con fotones para todos" (AVAC): PT todos: 0,182 PT individualizados: 0,153 RCEI PT vs. "RT con fotones para todos" (€/AVAC): PT todos: 185.673 PT individualizado: 163.467 Análisis de sensibilidad: AS determinista univariante: eventos cardíacos y utilidades "sin toxicidad" fueron los parámetros más influyentes Para umbrales superiores a 163.467 €/AVAC ganado, PT individualizada fue CE. Al asumir los mismos minutos por fracción (15 minutos) para PT y RT con fotones, la PT individualizada se consideró la estrategia con mayor CE (RCEI: 76.299 €/AVAC). Para umbrales superiores a 163.467 €/AVAC ganado, la PT individualizada fue CE. La PT para todos es CE por encima de una DAP de 301.396 €/AVAC ganado. La RT con fotones tiene la mayor probabilidad de ser CE con un umbral de 80.000 €/AVAC ganado. RCEI desde perspectiva sanitaria: 152.094 €/AVAC (PT para todos); 134.256 €/AVAC (PT individualizada). RCEI excluyendo pérdidas de productividad: 176.485 €/AVAC (PT para todos) 155.582 €/AVAC (PT individualizada) RCEI mismos minutos por fracción: 84.106 €/AVAC (PT para todos) 76.299 €/AVAC (PT individualizada)	

ACE: análisis de coste-efectividad; ACU: análisis de coste-utilidad; AS: análisis de sensibilidad; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; AVAC: años de vida ajustados a calidad; CE: coste-efectividad o coste-efectivo; DAP: disposición a pagar; EE: UU.: Estados Unidos; HNC: Head and neck cancer; IC: intervalo de confianza; IMP : intensity-modulated proton therapy; IMRT: intensity-modulated radio therapy; NR: no reportado; OS: Overall survival; PCTN: probabilidad de complicación en tejido normal; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RMB: renminbi (moneda oficial de China); T: radioterapia.

3. Sistema digestivo

Tabla 110. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer pancreático en población adulta.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Hiroshima, 2023 (135)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Evaluar el CE de la PT para cáncer pancreático localmente avanzado, como sustitución de la RT convencional con fotones Localización: Japón Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflicto de interés y reportan adecuadamente las fuentes de financiación	Población: No se describe Intervención: PT Comparadores: 3D-CRT basada en fotones Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Cáncer pancreático localmente avanzado Tratamiento de soporte Fuentes: Literatura (Fujii, 2021; Nakano, 2005) Costes: Medida: yenes japoneses (¥) Costes considerados: PT (incluida QT y tratamiento acompañante) 3DCRT Vigilancia activa (por mes) Diferentes tipos de QT (por mes) Colocación de puerto venoso central Tratamiento de soporte (por mes) Tratamiento paliativo Fuentes: Tarifas de seguro social, literatura, datos administrativos y de reembolso, opinión de expertos.	Perspectiva del análisis: Pagador Horizonte temporal: 5 años Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de Markov Análisis de sensibilidad: ASU, ASP, Análisis de escenarios	Parámetros: Utilidades (AVAC): - Cáncer pancreático localmente avanzado: 0,820 - Tratamiento de soporte: 0,584 Costes (Yenes japoneses, ¥): - PT (incluida QT y tratamiento acompañante): 2.430.261 - 3DCRT: 749.411 - Vigilancia activa (por mes): 17.115 - Diferentes tipos de QT (por mes): de 68.957 a 869.758 - Colocación de puerto venoso central: 169.000 - Tratamiento de soporte (por mes): 156.072 - Tratamiento paliativo: 1.483.700 y 1.316.600 Análisis incremental: La efectividad de PT y 3DCRT fue de 1,67610615 y 0,97181271 AVAC, respectivamente y conllevó un efecto incremental positivo de 0,70429344 AVAC. Incremento de costes: PT vs. 3DCRT: 3.786.926 yenes RCEI: La RCEI se estimó en 5.376.915 yenes por AVAC. Según la disposición a pagar sugerida de 7.500.000¥/AVAC, la PT se consideraría CE. Análisis de sensibilidad: La ICER fue sensible al coste de la PT, oscilando entre 3.697.680 ¥/AVAC y 7.056.151 ¥/AVAC. El límite superior del coste de la PT dio una RCEI por debajo del umbral de 7.500.000 ¥/AVAC, manteniéndose por tanto CE. La curva de aceptabilidad de CE generada por el ASP mostró que la probabilidad de que PT fuera rentable era del 99,5 %. En el análisis de escenarios asumiendo un coste de 1.600.000 ¥ para la PT, la RCEI fue de 4.305.913 ¥/AVAC, con una probabilidad del 100 % de ser CE.	El estudio examinó la rentabilidad de PT para cáncer de páncreas localmente avanzado como reemplazo de la RT convencional con fotones. La RCEI en el caso base fue ¥ 5,376,915 (46,756) \$/ AVAC, valor inferior a 7.500.000 ¥ (65.217 \$ estadounidenses)/AVAC (umbral de DAP para el tratamiento contra el cáncer establecido por las autoridades de Japón).

ACU: análisis de coste-utilidad; AS: análisis de sensibilidad; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; AVAC: años de vida ajustados a calidad; CE: coste-efectividad o coste-efectivo; DAP: disposición a pagar; NR: no reportado; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RT: radioterapia.

Tabla 111. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en hepatocarcinoma en población adulta.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Leung, 2017 (136)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Comparar el coste-utilidad de PT y SBRT para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado inoperable. Localización: Taiwán Periodo de realización: NR Conflictos de interés: Los autores confirman la ausencia de conflictos de interés, pero no reportan las fuentes de financiación	Población: Pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado inoperable, con características recogidas de dos ensayos identificados en la literatura Intervención: PT Comparadores: SBRT con fotones Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Enfermedad sin progresión Enfermedad con progresión Fuentes: literatura. Costes: Medida: \$ Taiwanés 2016 Costes considerados: Costes de la enfermedad sin y con progresión, para PT y para SBRT, incluyendo costes de medicamentos, pruebas de laboratorio, visitas al médico, tarifas de dispensación de farmacia, costes de tratamiento para eventos adversos de grado 3-4. Fuentes: 2016 BNHI database Los costes médicos directos de atención médica se extrajeron de la base de datos de BNHI en 2016, incluidos los costes de medicamentos, pruebas de laboratorio, visitas al médico, tarifas de dispensación de farmacia y costes de tratamiento para eventos adversos de grado 3/4.	Perspectiva del análisis: Sistema nacional de salud Horizonte temporal: 5 años Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de Markov para evaluar costes, resultados de salud y CE. Simulando una cohorte de 10.000 pacientes con 3 posibles estados de salud. Análisis de sensibilidad: ASP mediante simulaciones de Monte Carlo, variando todos los parámetros en un rango del 30 %. Se realizó un diagrama de tornado para determinar los principales parámetros que afectan el modelo.	Parámetros: Utilidades (AVAC): - PT sin progresión: 0,399 - PT con progresión: 0,28 - SBRT sin progresión: 0,375 - PT con progresión: 0,263 Costes (nuevo \$ Taiwanés por mes): - PT enfermedad sin progresión: 291.000 - PT enfermedad con progresión: 97.478 - SBRT enfermedad sin progresión: 219.843 - SBRT enfermedad con progresión: 141.916 Análisis incremental: Incremento en costes: PT vs. SBRT: 557.907 NT\$ Incremento en beneficios: PT vs. SB T: 2,61 RCEI: 213.354 NT\$/AVAC ganado Análisis de sensibilidad: Los 6 parámetros altamente sensibles eran la utilidad de los pacientes tratados con PT o SBRT en estados estables y progresivos, así como los costes médicos directos en ambos estados. El alto valor de utilidad de los pacientes tratados con PT en estados estables y progresivos da como resultado que la PT sea la estrategia preferida. La simulación de Monte Carlo demostró que la probabilidad de que PT y SBRT fueran CE era del 97 % y el 4 %, respectivamente, en el umbral de DAP de 2.157.024 \$ taiwaneses.	La PT es una terapia CE para el carcinoma hepatocelular avanzado inoperable en el umbral de DAP de Taiwán. La RCEI podría ser considerablemente menor si se eligieran para el tratamiento aquellos pacientes con mayor riesgo de toxicidad grave. Por tanto, la CE depende en gran medida de la posibilidad de seleccionar pacientes de riesgo adecuados para la terapia.

ACU: análisis de coste-utilidad; AS: análisis de sensibilidad; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; AVAC: años de vida ajustados a calidad; CE: coste-efectividad o coste-efectivo; DAP: disposición a pagar; IMPT: intensity-modulated proton therapy; IMRT: intensity-modulated radio therapy; NR: no reportado; OS: Overall survival; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RT: radioterapia.

4. Sistema genitourinario

Tabla 112. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de próstata en población adulta.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Butala, 2022 (134)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Determinar la extensión de la heterogeneidad en los costes, las probabilidades de transición y las estimaciones de HSUV en los análisis de CE publicados que evalúan las opciones de tratamiento principalmente radioterapéuticas en el cáncer de próstata, y construir un modelo con los parámetros disponibles, variándolos dentro de los rangos de distribución publicados para evaluar la sensibilidad de las conclusiones individuales. Localización: EE. UU. Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Se reportan adecuadamente las fuentes de financiación Los autores recibieron apoyo de Ion Beams Applications, Inc.	Población: Hombre estadounidense de 65 años con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable, sometándose a radioterapia de fotones fraccionada convencionalmente a través de IMRT vs. terapia de protones. Intervención: PT Comparadores: IMRT con fotones Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Toxicidad GI Toxicidad GU Metástasis Terapia de privación androgénica Supervivencia libre de enfermedad Fuentes: valores promedio de diferentes estudios a través de una RS. Costes: Medida: \$ americanos 2019 Costes considerados: IMRT PT Toxicidad GI Toxicidad GU Terapia de privación androgénica Fuentes: valores promedio de diferentes estudios a través de una RS	Perspectiva del análisis: Pagador Horizonte temporal: De por vida (duración 35 años; desde los 65 hasta los 100 años, con ciclos de 1 año). Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de Markov. Análisis de sensibilidad: Los valores del caso base del modelo se calcularon como medias aritméticas a partir de las fuentes de referencia. Para el AS unidireccional, se mantuvieron todos los valores del caso base del modelo excepto un único parámetro, que varió entre una estimación más baja y más alta.	Parámetros: Utilidades: Toxicidad GI: 0,7726 Toxicidad GU: 0,863 Metástasis: 0,25 Vivo sin toxicidad: 0,865 Costes: IMRT: 36.546 (entre 21.913 y 61.996) \$ PT: 72.602 (entre 44.773 y 91.611) \$ Toxicidad GI/año: 598 (entre 116 y 968) Toxicidad GU/año: 202 (entre 73 y 331) Terapia de privación androgénica/año: 27.018 (entre 4931 y 68.256) Análisis incremental: Incrementos en costes: 35.500 \$ Incrementos en beneficios: 0,05 VAC RCEI: 769.000 \$/AVAC Análisis de sensibilidad: Al variar los parámetros a los valores base publicados, el modelo demostró 3 posibles resultados: PT CE (RCEI <200.000 \$/AVAC), IMRT CE (RCEI>200.000 \$/AVAC), IMRT dominante sobre PT (menos costosa, más efectiva). Parámetros más influyentes: valor de utilidad de estar lib e de enfermedad sin síntomas, coste PT, coste IMRT.	La RS de análisis de CE publicados para el manejo del cáncer de próstata demostró una heterogeneidad significativa e las estimaciones de parámetros utilizados para dichos análisis. Aunque se espera heterogeneidad en las estimaciones de parámetros en diferentes entornos clínicos, el estudio demostró que las conclusiones variaban considerablemente dependiendo de tales parámetros, lo que implica la necesidad de tener siempre en consideración si las estimaciones de parámetros de modelos de CE son apropiadas para el entorno concreto en el que se pretenda tomar una decisión.

Tabla 112. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de próstata en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Li, 2022b (140)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Evaluar el CE de la SBRT con protones vs. la SBRT con fotones para reducir la disfunción eréctil relacionada con la irradiación. Localización: China Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflicto de interés y reportan adecuadamente las fuentes de financiación	Población: Se realizó una evaluación del caso base en un hombre potente de 66 años (edad promedio de los pacientes con PC) diagnosticado con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (T2aN0M0, Gleason 6, antígeno prostático específico Intervención: SBRT con protones Comparadores: SBRT con fotones Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Estado salud 1r año tras RT Disfunción eréctil Fuentes: literatura (Stewart, 2005) Costes: Medida: \$ estadounidenses Costes estimados: SBRT con protones SBRT con fotones tratamiento anual disfunción eréctil controles de rutina anuales tratamiento de rescate Fuentes: datos administrativos y simulaciones	Perspectiva del análisis: Sistema nacional de salud Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de decisión de Markov Análisis de sensibilidad: Se hicieron análisis por grupos de edad: 50, 55, 60, 65, 70, 75. APS para examinar la robustez del modelo sobre la base de la incertidumbre conjunta para los parámetros de coste y utilidad. También se analizaron diferentes escenarios.	Parámetros: Utilidades: Estado salud 1r año tras RT: 0,9 Disfunción eréctil: 0,89 (para ≥60 años); 0,74 (para 50-60 años) Costes: SBRT de protones: 18.000 \$ SBRT de fotones: 8.000 \$ tratamiento anual disfunción eréctil: 2.000 \$ controles de rutina anuales: 1.000 \$ tratamiento de rescate: 15.000 \$ Análisis incremental: Incremento de costes: 7.233,4 \$ Incrementos en beneficios: 0,152 VAC RCEI: 47.456,5 \$/AVAC Análisis de sensibilidad: Para los pacientes de 50, 55, 60, 65, 70 y 75 años, la RCEI fue de 12.145,3, 18.720,7, 32.399,6, 44.498,1, 67.404,6 y 148.243,0 \$/AVAC, respectivamente. El diagrama de tornado identificó que el coste de la SB T con protones, la utilidad de la disfunción eréctil, el coste de la SBRT con fotones y el coste anual del tratamiento para la disfunción eréctil tuvieron impactos sustanciales en la RCEI. Cuando el coste de la SBRT de protones varió de 15.432,5 \$ a 20.560,1 \$, la RCEI osciló entre 30.611,7 \$/AVAC y 64.252,8 \$/AVAC. La PT podría ser CE para pacientes ≤62 años con una DAP de China, ≤66 años con una DAP de 50.000 \$/AVAC y ≤73 años con una DAP de 100.000 \$/AVAC. Además, para los pacientes de edad promedio (66 años), la PT era CE: 1) cuando el coste de la PT disminuyó de 18.000 \$ a ≤16.505,7 \$ o en pacientes con esperanza de vida ≥88 años con la DAP de China, 2) cuando el coste de la PT fue ≤18.387,7 \$ o el paciente tiene una esperanza de vida ≥80 años con una DAP de 50.000 \$/AVAC, 3) cuando el coste de la PT fue ≤26.008,7 \$ o el paciente tiene una esperanza de vida ≥73 años con una DAP de 100.000 \$/AVAC.	Según un modelo basado en suposiciones, los resultados del estudio respaldan el uso de SBRT con protones en pacientes con cáncer de próstata localizado más jóvenes que previamente eran potentes, para una mejor preservación de la función eréctil. En la toma de decisiones sobre protones se deben considerar la edad del paciente, la función eréctil previa al tratamiento, las necesidades sexuales individuales, la esperanza de vida y el coste de los protones. Los escenarios de CE de la PT pueden ampliarse si se produce una disminución en el coste o un aumento en los beneficios de los p otones.

Tabla 112. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de próstata en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Parthan, 2012 (143)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Determinar el CE de la IMT, PT y SBRT para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localizado. Localización: EE. UU. Periodo de realización: NR Conflictos de interés: Los autores recibieron financiación por parte de Accrury, Inc.	Población: Hombres de 65 años con cáncer de próstata localizado que rechazaron o no eran elegibles para la cirugía y si eran elegibles para RT externa. Intervención: PT Comparadores: IMRT y SBRT con fotones Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Sin toxicidades a largo plazo Toxicidad GU Toxicidad GI Disfunción sexual Toxicidad GU y GI Toxicidad GU y disfunción sexual Toxicidad GI y disfunción sexual Toxicidad GU, GI y disfunción sexual Fuentes: literatura Costes: Medida: \$ estadounidenses 2011 Costes estimados: Tratamiento SBRT Tratamiento IMRT Tratamiento PT Pérdida de tiempo de trabajo (por hora) Control de rutina (urólogo y médico general, antígeno prostático específico Toxicidad GU (tratamiento farmacológico diario, citoscopia) Toxicidad GI (enema) Tratamiento farmacológico disfunción sexual Fuentes: literatura y datos de Medicare.	Perspectiva del análisis: Pagador y social (incluye el valor del tiempo invertido por los pacientes en el tratamiento) Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de Markov de 9 estados de salud Análisis de sensibilidad: AS univariante: se realizó variando los parámetros seleccionados del modelo en función del IC del 95 % de la estimación del caso base, cuando está disponible, manteniendo constantes todos los demás parámetros. Los IC no estaban disponibles para los costes utilizados en el modelo, por lo que se variaron en un rango del 75 % al 125 % de la estimación del caso base, manteniendo constantes todos los demás parámetros. ASP para evaluar la incertidumbre en el ACE determinando la probabilidad de que un tratamiento sea CE en un umbral de 50.000 \$/AVAC. Se probó un escenario de costes alternativo aplicando un coste anual para el tratamiento de la toxicidad GI, en lugar de los costes únicos utilizados en el caso base. En ausencia de una tasa de toxicidad SD para PT, se probó un escenario de toxicidad alternativo estableciendo la toxicidad SD para PT igual a SBRT. Finalmente, en los análisis de umbral, la toxicidad de la SBRT se varió con respecto al supuesto del caso base para evaluar el impacto de las tasas de toxicidad alternativas en los resultados del caso base.	Parámetros: Utilidades: Sin toxicidades a largo plazo: 1,00 (EE: 0,00) GU: 0,83 (EE: 0,02) GI: 0,71 (EE: 0,02) SD: 0,89 (EE: 0,01) GU & GI: 0,70 (EE: 0,04) GU & SD: 0,79 (EE: 0,03) GI & SD: 0,57 (EE: 0,04) GU & GI & SD: 0,45 (EE: 0,04) Costes: Tratamiento SBRT: 20.889 \$ Tratamiento IMRT: 28.805 \$ Tratamiento PT: 65.250 \$ Pérdida de tiempo de trabajo (por hora): 20 \$ Control de rutina: 177 \$ (urólogo); 102 \$ (médico general); 103 \$ (antígeno prostático específico Toxicidad GU: 1 \$ (tratamiento farmacológico diario); 214 \$ (citoscopia). Toxicidad GI: 259 \$ (enema). Tratamiento farmacológico disfunción sexual: 12 \$ Análisis incremental: Incrementos en costes: PT vs. SBRT: 44.539 \$ (perspectiva pagador); 46.560 \$ (perspectiva social). Incrementos en beneficios PT vs. SBRT: -0.047 (perspectiva pagador y perspectiva social). RCEI: NA (PT dominada por SBRT desde ambas perspectivas).	El estudio encontró que la SBRT era menos costosa que la IMRT y la PT, y los pacientes tratados con SBRT podrían obtener una mejor calidad de vida debido a su perfil de toxicidad más favorable. Basado en el supuesto de que cada modalidad de tratamiento produce una eficacia equivalente a largo plazo, la SBRT es una estrategia CE que da como resultado una mejor supervivencia ajustada por calidad en comparación con la PT para el tratamiento del cáncer de próstata localizado.

Tabla 112. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de próstata en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Parthan, 2012 (143)				Análisis de sensibilidad: Cuando los parámetros de toxicidad variaron según sus IC y los costes en ± 25 %, los resultados obtenidos para el caso base se mantuvieron estables, tanto desde la perspectiva del pagador como de la sociedad. La SBRT fue la estrategia dominante, siendo menos costosa y más efectiva que la PT. En un umbral de 50 000 \$/AVAC, la SBRT fue CE en el 94 % y el 96 % de las simulaciones probabilísticas en comparación con la PT desde una perspectiva del pagador y de la sociedad, respectivamente. El análisis del escenario de costes alternativo que utilizó un coste anual para el tratamiento de la toxicidad GI, en lugar de los costes únicos utilizados en el modelo de caso base, produjo resultados similares a los del caso base. La PT siguió siendo más costosa y produjo menos AVAC en comparación con la SBRT desde cualquier perspectiva. Cuando la toxicidad de la disfunción sexual para PT se igualó a SBRT, la SBRT domina débilmente a la IMRT y ya no domina a la PT.	
ACE: análisis de coste-efectividad; ACU: análisis de coste-utilidad; AS: análisis de sensibilidad; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; AVAC: años de vida ajustados a calidad; CE: coste-efectividad o coste-efectivo; DAP: disposición a pagar; EE: error estándar; EE. UU.: Estados Unidos; GI: gastrointestinal; GU: genitourinaria; HSUVs.: health state utility values; IC: intervalo de confianza; IMP : intensity-modulated proton therapy; IMRT: intensity-modulated radio therapy; NR: no reportado; OS: Overall survival; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RT: radioterapia.					

5. Mama y sistema reproductor femenino

Tabla 113. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de mama en población adulta.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Li, 2022c (141)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Evaluar el CE de los protones frente a los fotones en términos de reducir el riesgo de cardiopatía isquémica relacionado con la irradiación, basándose en la MHD de fotones y el riesgo cardíaco preexistente. Localización: China Período de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflicto de interés y reportan adecuadamente las fuentes de financiación	Población: Paciente posmenopáusica de 50 años con diagnóstico de carcinoma ductal invasivo del lado izquierdo en estadio II (T2N1M0) y sin factor de riesgo cardíaco preexistente. Intervención: IMPT Comparadores: IMRT Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: saludable (libre de enfermedades después de tratamiento anticancerígeno radical) enfermedad cardíaca isquémica no mortal Fuentes: literatura (Stewart, 2005) Costes: Medida: \$ estadounidenses Costes considerados: PT RT PCI tratamiento de enfermedad cardíaca isquémica no mortal (por año) seguimiento (por año) Fuentes: fuentes administrativas, literatura (White, 2015; Agarwal, 2008)	Perspectiva del análisis: Sistema Nacional de Salud Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de decisión de Markov de dos brazos. Análisis de sensibilidad: Análisis estratificados de riesgo para la MHD de fotones y el riesgo cardíaco preexistente en pacientes mujeres de 40, 50 y 60 años (para simular sus diferentes ocurrencias de enfermedad cardíaca isquémica) bajo diferentes configuraciones d coste de protones y DAP. ASP para examinar la robustez del modelo sobre la base de la incertidumbre conjunta para los parámetros de coste y utilidad. Se utilizó un diagrama de tornado para evaluar las influencias d los parámetros en el CE variando cada parámetro en el IC del 90 % identificado en el AS . Los MHD mínimos de fotones (los umbrales más allá de los cuales los protones se considerarían CE) se estimaron para pacientes con diferentes niveles de riesgo cardíaco preexistentes.	Parámetros: Utilidades (AVAC): sanos (libres de enfermedad tras tratamiento anticancerígeno radical): 0,95 enfermedad cardíaca isquémica no fatal: 0,695 Costes (\$): PT: 50.000 (también 20.000, 30.000 y 40.000) RT: 12.000 PCI: 10.000 Tratamiento de enfermedad cardíaca isquémica no fatal (por año): 2.000 Seguimiento (por año): 1.000 Análisis incremental: Incremento en costes: 37.915,1 \$ Incremento en salud (AVAC): 0,043 AVAC RCEI (\$/AVAC): 879.729,9 \$/AVAC Análisis de sensibilidad: El beneficio en salud aumentó de 0,043 a 0,964 VAC cuando el riesgo cardíaco preexistente aumentó a 10 veces su nivel basal. El diagrama de tornado demostró que solo el coste de los protones tenía un impacto obvio en la RCEI; cuando el coste de los protones varió de 37.060,5 \$ a 62.933,8 \$, la RCEI osciló entre 579.499,2 \$/AVAC y 1.179.828,2 \$/AVAC. El impacto de la utilidad de "saludable", la utilidad de "enfermedad cardíaca isquémica no fatal" y el coste de los fotones fue relativamente limitado y el cambio de los parámetros individuales no condujo a un cambio notable en la RCEI. Según los costes y la configuración de la DAP de est estudio, los beneficios ca diacos obtenidos de los protones podrían alcanzar los umbrales de CE solo en pacientes con una carga importante de factores de riesgo CV. Los pacientes de 40, 50 y 60 años en los principales estratos de factores de riesgo CV seleccionados se incluyeron en los grupos de CE si la dosis promedio al corazón de fotones mínima requerida era de 5Gy. A un coste de protones de 50.000 \$, los protones podrían ser CE para pacientes con diabetes de 60 años y pacientes de 50 años con hipertensión de grado II-III en la DAP de China; para pacientes de 60 años con diabetes y pacientes de 50 años con hipertensión de grado II-III o 2 factores de riesgo cardíaco importantes con una DAP de 50 000/AVAC; y para pacientes de 60 años con diabetes, hipertensión de grado II-III o 2 factores de riesgo cardíaco importantes y pacientes de 50 años con colesterol total de 240 mg/dL con una DAP de 10.0 000 \$/AVAC.	Los escenarios de CE de protones en pacientes con cáncer de mama se estimaron mediante análisis de estratificación de riesgo par MHD de fotones y riesgo cardíaco preexistente. Los hallazgos más sorprendentes de este estudio son que el estado de riesgo cardíaco preexistente del paciente con BC fue un factor clave que afecta los beneficios ca diacos obtenidos de los protones y, por lo tanto, debe ser una consideración importante para la decisión clínica de utilizar protones. Existen escenarios de CE para los protones en pacientes con alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca.

Tabla 113. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de mama en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Austin, 2021 (132)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Demostrar un método para seleccionar pacientes con cáncer de mama izquierda para la terapia de protones según el CE del tratamiento. Localización: Australia Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Se reportan adecuadamente las fuentes de financiación Uno de los autores trabajaba a tiempo parcial para Commercial & General.	Población: Cohorte de 16 pacientes reales con cáncer de mama en etapa temprana capaces de realizar apnea. Edad promedio 56 años (rango 36-74). 50 % carcinoma ductal invasivo, además de carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma papilar, carcinoma ductal in situ y carcinoma apocrino. Mayoría de pacientes en estadio T1 (68 %) y N0 (87,5 %). Se excluyó enfermedad metastásica. Intervención: IMPT Comparadores: 3DCRT/IMRT (híbrido) Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: cáncer de mama enfermedad CV neumonitis segundo cáncer primario Fuentes: literatura. Costes: Medida: \$ australianos Costes considerados: cáncer de mama enfermedad CV neumonitis segundo cáncer primario Fuentes: literatura.	Perspectiva del análisis: NR (equipo evaluador considera que la perspectiva es de sistema nacional de salud) Horizonte temporal: NR Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de Markov de eventos discretos Evaluación de CE mediante análisis dosimétrico de planes de tratamiento comparativos reales, de forma individual. Los datos dosimétricos obtenidos de los planes de tratamiento generados se utilizaron para predecir las probabilidades de control del tumor y las toxicidades de 16 pacientes. Estas probabilidades se utilizaron en un modelo de Markov para predecir los costes y el número de años de vida ajustados por calidad esperados como resultado de cada uno de los dos tratamientos. Análisis de sensibilidad: Se variaron los siguientes parámetros: diferencia de costes entre PT y comparador; tasa de recuperación de la neumonitis; probabilidad de muerte por segundo cáncer; coste del segundo cáncer; utilidad del segundo cáncer; riesgo basal de enfermedad CV.	Parámetros: Utilidades (AVAC): cáncer de mama: 0,89 enfermedad CV: 0,8 neumonitis: 0,8 segundo cáncer primario: 0,8 Costes (\$ Australianos): cáncer de mama: 15.960 enfermedad CV: 13.658 neumonitis: 4.037 segundo cáncer primario: 15.960 Análisis incremental: Incrementos en costes: Variaban por paciente entre -16.680 y 17.780 \$ australianos (concretamente: 16.570, 17.780, 17.300, 17.110, 17.760, 17.770, 17.000, 17.310, 16.310, 16.500, 17.760, 17.740, 17.550, 17.630, 17.440,-15.670,-16.120,-16.680). Incrementos en beneficios Variaban por paciente entre -0,36 y 0,37 (concretamente: 0,22; 0,17; 0,14; 0,13; 0,36; 0,23; 0,19; 0,37; 0,30; 0,27; 0,27; 0,21; 0,08; 0,18; 0,19; 0,58; -0,30; -0,36). RCEI variaba entre 26.750 y 237.110 \$ AUS. La PT fue CE para un paciente de la cohorte y no CE para 15 pacientes. Análisis de sensibilidad: Si la IMPT pudiera administrarse a un coste menor (1,5 veces mayor que la IMRT), entonces una proporción significativamente mayor de la cohorte podría tratarse co IMPT de manera CE. La PT tenía menos probabilidades de ser CE, donde había una probabilidad reducida de muerte debido a la segunda inducción de cáncer. Los resultados fueron estables con la variación de otros parámetros del modelo.	El modelo de Markov predijo que la IMPT con apnea solo era CE para pacientes seleccionadas con cáncer de mama izquierda donde la IMRT resultaba en una dosis significativamente mayor para e tejido normal. Se encontró que la PT no era CE para la mayoría de la cohorte. Sin embargo, pacientes que recibirían una mayor dosis pulmonar con fotones, lo que conllevaría a un riesgo elevado de segunda neoplasia maligna, podrían ser tratados con IMPT de forma CE. El modelo presentado tiene el potencial de evaluar la CE de los tratamientos caso por caso, facilitando la individualización y garantizando el uso eficiente de lo recursos sanitarios.

Tabla 113. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de mama en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Xie, 2020 (146)	Tipo de evaluación económica: ACU	Población: Cohorte hipotética de mujeres que recibieron RT postmastectomía con una dosis prescrita de 50 Gy en 25 fracciones. La cohorte estaba formada por una población de mujeres postmenopáusicas de 55 años con cáncer de mama en estadio III (nódulo positivo con un diámetro del tumor inferior a 2 cm) después de una mastectomía, y el volumen objetivo de planificación (PTV) incluía la pared torácica izquierda, áreas supraclavicular y axilar, y área de la cadena mamaria interna. Intervención: IMPT	Perspectiva del análisis: Pagador	Parámetros: Utilidades (valor y rango): Toxicidad cardíaca: 0,85 (0,8-0,9) Cáncer de mama CL: 0,803 (0,708-0,816) Cáncer de pulmón: 0,72 (0,57-0,87) Recurrencia: 0,85 Metástasis: 0,62	La mayoría de las técnicas PMRT avanzadas son más CE que SOC en un umbral de DAP de 100.000 \$/AVAC, mientras que ninguna de las técnicas avanzadas es más CE que SOC en un umbral de DAP de 50.000 \$/AVAC. La PT es solo CE para pacientes con PMRT con un umbral de DAP de 100.000 \$/AVAC, aunque confíe en los riesgos más bajos de efectos secundarios radiogénicos entre todas las técnicas.
	Objetivos: Realizar un ACE de la práctica clínica habitual vs. técnicas avanzadas de RT postmastectomía. Localización: EE. UU. Periodo de realización: NR	Comparadores: Standard of care (conventional parallel-opposed tangent photon felds) IMRT STD-VMAT VMAT no coplanar (NC-VMAT) VMAT de arco múltiple (MA-VMAT) tomoterapia (TOMO) terapia de haz mixto (MIXED) Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Toxicidad cardíaca Cáncer de mama CL Cáncer de pulmón Recurrencia Metástasis Fuentes: literatura y datos administrativos de Medicare	Horizonte temporal: 15 años Ajuste temporal: 3 % Modelización: Modelo de Markov	Costes: SOC: 12.140 \$VMAT/TOMO/IMRT: 17.438 \$ PMRT (MIXED): 19.715 \$ PMRT (IMPT): 33.547 \$ Recurrencia local: 20.879 \$ Metástasis: 13.627 \$ Toxicidad cardíaca: 11.570 \$ Cáncer de mama CL: 14.494 \$ Cáncer de pulmón: 20.577 \$ Análisis incremental: Incremento en costes: IMPT vs. SOC: 22.793 \$ IMPT vs. STD-VMAT: 19.014 IMPT vs. IMRT: 17.602 Incremento en beneficios IMPT vs. SOC: 0,306 IMPT vs. STD-VMAT: 0,19 IMPT vs. IMRT: 0,116 RCEI (\$/AVAC): IMPT vs. SOC: 74.564 IMPT vs. STD-VMAT: 100.073 IMPT vs. IMRT: 151.741	

Tabla 113. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de mama en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Xie, 2020 (146)		Costes considerados: PMRT (SOC) PMRT (VMAT/TOMO/IMRT) PMRT (MIXED) PMRT (IMPT) Recurrencia local Metástasis Toxicidad cardíaca Cáncer de mama CL Cáncer de pulmón Fuentes: literatura y datos administrativos de Medicare		Análisis de sensibilidad: El AS univariante muestra que la probabilidad de toxicidad cardíaca tiene el impacto más significativo en los resultados del modelo. El ASP muestra que todas las técnicas avanzadas de PMRT son más CE que el SOC en un umbral de DAP de 100.000 \$/AVAC, mientras que casi ninguna de las técnicas avanzadas es más CE que SOC en un umbral de DAP de 50.000 \$/AVAC. Ninguna de las técnicas avanzadas tiene una probabilidad superior al 31 % de ser más CE con una DAP de 50.000 \$/AVAC (0 % para IMPT), mientras que todas las técnicas avanzadas son más CE con una DAP de 100.000 \$/AVAC (99,9 % de probabilidad para IMPT).	

Tabla 113. Características y resultados de los estudios de coste-efectividad en cáncer de mama en población adulta (continuación).

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Mailhot Vega, 2016 (142)	Tipo de evaluación económica: ACU Objetivos: Identificar pacientes co cáncer de mama para quienes la PT puede ser una estrategia rentable en comparación con la terapia de fotones. Sobre la base de la edad y factores de riesgo cardiovasculares, el objetivo es establecer los umbrales de dosis cardíaca donde la PT es potencialmente rentable. Localización: EE.UU Periodo de realización: NR Conflictos de inte és: Los autores confirman l ausencia de conflictos d interés, pero no reportan las fuentes de financiación	Población: Mujeres, estratificadas por edad (40, 50 y 60 años), con o si factores de riesgo cardiovascular Intervención: PT (0,5 Gy dosis cardíaca promedio) Comparadores: RT con fotones (1-10 Gy dosis cardíaca promedio) Beneficios Medida: AVAC Utilidades consideradas: Enfermedad CV (Sullivan, 2006) Fuentes: literatura (series de casos, caso-control, SEER database) Costes: Medida: \$ estadounidense 2012 Costes considerados: PT y RT (Mailhot Vega, 2013) Enfermedad CV (Red Book) Costes intervención coronaria percutánea ambulatoria y con ingreso (NYU Hospital Operations) Fuentes: literatura, datos administrativos	Perspectiva del análisis: Social Horizonte temporal: De por vida Ajuste temporal: 3 % Modelización: Árbol de decisión combinado con un modelo de Markov con 2 brazos Análisis de sensibilidad: Se construyeron y analizaron seis escenarios diferentes: participantes que entran en el modelo a las edades de 40, 50 y 60 años, así como los participantes que ingresan al modelo con y sin CRF. ASP (con simulaciones de Monte Carlo) para evaluar los factores de riesgo del paciente y los escenarios dosimétricos en los que la PT puede ser CE en comparación con la RT de fotones. Los modelos se ejecutaron en iteraciones separadas a lo largo de un espectro de supuestas MHD de fotones, desde un mínimo de 1 Gy hasta un máximo de 10 Gy.Se testó la robustez del modelo y la influencia de incluir el caterism como una posibilidad posterior dentro del estado de salud de la enfermedad coronaria.	Parámetros: Utilidad enfermedad CV: 0,695 Coste PT: 21.933 \$ Coste RT: 13.552 \$ Coste enfermedad CV: 3.419/3.362 \$ Coste intervención coronaria percutánea ambulatoria: 2.865 \$ Coste intervención coronaria percutánea con ingreso: 23.457 \$ Análisis incremental: PT vs. RT fotones (0,5 Gy vs. 4 Gy) mujeres de 60 años con factores de riesgo cardiovascular y sin inclusión de nódulos mamarios internos: coste PT 24.559,37 \$; efectividad 15,48 AVAC; coste fotones 16.734,8 \$; efectividad: 15,42 AVAC; RCEI 147.093,5 \$/AVAC. PR vs. RT fotones (0,5 Gy vs. 8 Gy) mujeres de 60 años sin factores de riesgo cardíaco y con inclusión de nódulos mamarios internos: coste PT 23.324,69 \$; efectividad 15,6 AVAC; coste fotones 15.580,19 \$; efectividad 15,54 AVAC; RCEI 128.065,9 \$/AVAC. PT vs. RT fotones (0,5 Gy vs. 4 Gy) mujeres de 50 años con factores de riesgo cardiovascular y sin inclusión de nódulos mamarios internos: coste PT 24.673,54 \$; efectividad 18,93 AVAC; coste fotones 16.928,62 \$; efectividad 18,86 \$/AVAC; RCEI 116.740,8 \$/AVAC. PR vs. RT fotones (0,5 Gy vs. 8 Gy) mujeres de 50 años sin factores de riesgo cardíaco y con inclusión de nódulos mamarios internos: coste PT 23.345,99 \$; efectividad 19,07 AVAC, coste fotones 15.717,72 \$; efectividad 19 AVAC; RCEI 100.048,77 \$/AVAC. PT vs. RT fotones (0,5 Gy vs. 4 Gy) mujeres de 40 años con factores de riesgo cardiovascular y sin inclusión de nódulos mamarios internos: coste PT 24.058,73 \$; efectividad 21,88 AVAC, coste fotones 16.145,33 \$; efectividad 21,83 AVAC; RCEI 161.285,21 \$/AVAC. PR vs. RT fotones (0,5 Gy vs. 8 Gy) mujeres de 40 años sin factores de riesgo cardíaco y con inclusión de nódulos mamarios internos: Coste de protones: 23151,61, Efectividad: 21,98, Coste de fotones: 15361,79, Efectividad: 21,92, RCEI: 129.005,01 \$/AVAC. Análisis de sensibilidad: Es más probable que la PT sea CE en pacientes con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad CV, así como en pacientes más jóvenes.	A pesar del coste del tratamiento, existen escenarios en los que PT es CE. La PT puede ser CE para pacientes con 1 CRF en los casos en los que los planes de fotones no pueden lograr una dosis cardíaca promedio inferior a 5 Gy.

3DCRT: hybrid three-dimensional conformada radiotherapy; ACE: análisis de coste-efectividad; ACU: análisis de coste-utilidad; AS: análisis de sensibilidad; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; AVAC: años de vida ajustados a calidad; CE: coste-efectividad o coste-efectivo; CV: cardiovascular; DAP: disposición a pagar; EE. UU.: Estados Unidos; IC: intervalo de confianza; IMP : intensity-modulated proton therapy; IMRT: intensity-modulated radio therapy; MHD: mean heart dose; NR: no reportado; OS: Overall survival; PCI: percutaneous coronary intervention; PT: protonterapia; QT: quimioterapia; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RT: radioterapia; SOC: standard of care; VMAT: volumetric modulated arc therapy

ANEXO 8. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe

Tabla 114. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe.

Cita abreviada	Pregunta de investigación claramente definida	Método adecuado ^b	Resultados correctamente sintetizados y descritos ^c	Conclusiones justificada ^d	Reportan conflicto de interés (CI) ^e	Validez externa ^f	Calidad global
Cáncer de cavidad oral y faríngeo – población adulta							
Brodin, 2021	Sí	Parcialmente (no se especifica claramente el horizonte temporal; no se realiza ASP)	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Media
Li, 2021	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
Sher, 2018	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
Ramaekers, 2013	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	Parcialmente	Alta
Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales – población adulta							
Li, 2022	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
Li, 2020	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
Cáncer de pulmón – población adulta							
Aldenhoven, 2023	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	Parcialmente	Alta
Cáncer pancreático localmente avanzado - población no especificad							
Hiroshima, 2023	Parcialmente (no describe la población, no considera EA)	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta

Tabla 114. Evaluación de la calidad de los estudios de coste-efectividad incluidos en el informe (continuación).

Cita abreviada	Pregunta de investigación claramente definida	Método adecuado ^b	Resultados correctamente sintetizados y descritos ^c	Conclusiones justificada ^d	Reportan conflicto de interés (CI) ^e	Validez externa ^f	Calidad global
Hepatocarcinoma – población adulta							
Leung, 2017	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
Cáncer de próstata – población adulta							
Butala, 2022	Sí	Parcialmente (no se realiza ASP)	Sí	Sí	Sí (existen potenciales CI)	No (probablemente baja)	Media
Li, 2022b	Parcialmente (los costes y las utilidades considerados son limitados)	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
Parthan, 2012	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (existen potenciales CI)	No (probablemente baja)	Alta
Cáncer de próstata – población adulta							
Li, 2022c	Parcialmente (los costes y las utilidades considerados son limitados)	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
Austin, 2021	Parcialmente (los costes y las utilidades considerados son limitados)	No	Sí	Sí	Sí (existen potenciales CI)	No (probablemente baja)	Baja
Xie, 2020	Parcialmente (los costes y las utilidades considerados son limitados)	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
Mailhot Vega, 2016	Parcialmente (los costes y las utilidades considerados son limitados)	Sí	Sí	Sí	Sí (sin CI)	No (probablemente baja)	Alta
a ¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio? ¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio? ¿Se describe/n adecuadamente e/los comparador/es evaluado/s? ¿Se identifica on adecuadamente los beneficios elevantes de cada alternativa? ¿Se identifica on adecuadamente los costes relevantes de cada alternativa? b ¿Se indica la perspectiva del análisis? ¿Se especifica y justifica el horizonte temporal del estudio? En caso de ser necesari ¿se realizó un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que s producen en el futuro? Si corresponde: ¿se utilizó un modelo para estimar los costes y beneficios? ¿Se ealizó y justificó un análisis de sensibilidad c ¿Se presentan adecuadamente los parámetros del estudio? ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental de costes y beneficios? ¿Se p esentan los resultados del análisis de sensibilidad? d ¿Las conclusiones están justificadas e ¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de inte eses? f ¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?							

