

Evaluación de la seguridad, eficacia/efectividad y eficiencia de la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en cáncer de pulmón, próstata e hígado

Adaptación del informe de evaluación OTCA25
“Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)
For The Treatment Of Lung, Prostate And Liver
Cancer” de la Red Europea de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias EUnetHTA, mayo 2021

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Generalitat
de Catalunya

Salut/

Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Evaluación de la seguridad, eficacia/efectividad y eficiencia de la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en cáncer de pulmón, próstata e hígado

Adaptación del informe de evaluación OTCA25 “Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) For The Treatment Of Lung, Prostate And Liver Cancer” de la Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias EUnetHTA, mayo 2021

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Evaluación de la seguridad, eficacia/efectividad y eficiencia de la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en cáncer de pulmón, próstata e hígado / Carolina Moltó-Puigmartí, Edurne Gallastegui Calvache, Sandra Fernández Alonso, Sandra Guardado Gonzales, Sara Pedraza Fernández, José Fermín Pérez-Regadera Gómez, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Ministerio de Sanidad. 2022.—103 p; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias-radioterapia 2. Pulmón-cáncer 3. Próstata-cáncer 4. Hígado-cáncer

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

III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Moltó-Puigmartí C, Gallastegui-Calvache E, Fernández-Alonso S, Guardado-Gonzales S, Pedraza-Fernández S, Pérez-Regadera Gómez JF, Estrada-Sabadell MD, Vivanco-Hidalgo RM. Evaluación de la seguridad, eficacia/efectividad y eficiencia de la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en cáncer de pulmón, próstata e hígado. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© 2022 Ministerio de Sanidad

© 2022 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 lingüística: Entitat Autònoma del Diari Oficial i de Publicacions

Maquetación: Área de Comunicación. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: pendiente de tramitación

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

Evaluación de la seguridad, eficacia/efectividad y eficiencia de la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en cáncer de pulmón, próstata e hígado

Adaptación del informe de evaluación OTCA25
“Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)
For The Treatment Of Lung, Prostate And Liver
Cancer” de la Red Europea de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias EUnetHTA, mayo 2021

Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Información preliminar

Autoría

- **Carolina Moltó Puigmartí:** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
- **Edurne Gallastegui Calvache:** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
- **Sandra Fernández Alonso:** Médico Adjunto de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- **Sandra Guardado Gonzales:** Médico Adjunto de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- **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), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya 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), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Otros participantes

Antoni Parada Martínez: Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Júlia López Valero: Apoyo en la gestión administrativa del informe. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Fernando Arias de la Vega: Participación en la priorización de variables de resultado, en las fases preliminares del informe OTCA25 de EUnetHTA. Radioterapeuta oncólogo especialista en cáncer de hígado. Complejo Hospitalario de Navarra.

Josep Maria Borràs Andrés: Participación en la priorización de variables de resultado. Director del Pla Director d'Oncologia de Catalunya.

Ferran Ferrer González: Participación en la priorización de variables de resultado. Radioterapeuta oncólogo especialista en cáncer de próstata, Institut Català d'Oncologia.

Florentino Hernando Trancho: Participación en la priorización de variables de resultado. Jefe de Servicio Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Arturo Navarro Martín: Participación en la priorización de variables de resultado. Radioterapeuta oncólogo especialista en cáncer de pulmón y cáncer de hígado, Institut Català d'Oncologia.

Coordinación

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

Supervisión científica: Rosa Maria Vivanco Hidalgo: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinación técnico-administrativa: Lúdia Blanco Silvente (hasta noviembre 2021) y **Roland Pastells Peiró** (desde noviembre 2021). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Revisión externa

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa por los tres profesionales siguientes (en orden alfabético del primer apellido):

Francisco Javier Celada Álvarez, en representación de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Radioterapeuta oncólogo especialista en cáncer de pulmón. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Ferran Ferrer González, radioterapeuta oncólogo especialista en cáncer de próstata. Institut Català d'Oncologia, Barcelona.

M. Carmen Rubio Rodríguez, en representación de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Radioterapeuta oncólogo especialista en cáncer de hígado. HM Hospitales, Madrid.

Declaración de conflictos de interés

Las autoras y autores, colaboradores/oras y revisores externos del informe declaran, a través del documento de declaración de interés de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), no tener conflictos de interés relacionados con el tema objeto de evaluación que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Se agradece a Emmanuel Giménez García, Xavier García Cuscó, Arantxa Romero Tamarit y Mireia Espallargues Carreras de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) por la colaboración en la elaboración del protocolo del presente informe.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya 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 4 de marzo de 2019, conforme al Acuerdo de Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	16
RESUMEN EJECUTIVO	22
RESUM EXECUTIU EN CATALÀ	26
ENGLISH EXECUTIVE SUMMARY	30
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	34
1. INTRODUCCIÓN	36
1.1 Descripción del problema de salud	36
Estimaciones en el ámbito internacional y europeo.....	36
Cáncer de pulmón	36
Cáncer de próstata	36
Cáncer de hígado	37
Estimaciones en el ámbito español.....	37
Cáncer de pulmón	37
Cáncer de próstata	37
Cáncer de hígado	37
1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología por estudiar	38
SBRT y principales alternativas en las indicaciones objeto de estudio.....	38
Cáncer de pulmón	38
Cáncer de próstata	38
Cáncer de hígado	39
Requerimientos para su uso, estado regulatorio y reembolso.....	39
Estimaciones en el ámbito internacional y europeo.....	39
Situación en España	39
2. METODOLOGÍA	42

2.1 Descripción de la metodología de adaptación	42
2.2 Descripción de la tecnología y problema de salud	44
Búsqueda de información	44
Valoración de la calidad de la evidencia.....	45
2.3 Evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad	45
Criterios de selección de los estudios	45
Estrategia de la búsqueda y selección de estudios	48
Extracción de los datos y síntesis de la evidencia	48
Valoración de la calidad de la evidencia.....	48
2.4 Evaluación de los aspectos económicos.....	48
Criterios de selección de los estudios	48
Estrategia de búsqueda y selección de estudios.....	49
Extracción de los datos y síntesis de la evidencia	49
Valoración de la calidad de la evidencia.....	49
2.5 Evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales	49
2.6 Participación de pacientes.....	49
3. RESULTADOS.....	52
3.1 Descripción de la evidencia disponible sobre seguridad y eficacia/efectividad	52
Resultados de la búsqueda.....	52
Cáncer de pulmón	52
Cáncer de próstata.....	53
Cáncer de hígado	53
Estudios excluidos.....	54
Descripción y calidad de los estudios seleccionados	54
Cáncer de pulmón	54
Cáncer de próstata.....	54
Cáncer de hígado	55
3.2 Resultados clínicos.....	55
Seguridad	55
Cáncer de pulmón	55
Cáncer de próstata.....	56
Cáncer de hígado	56
Eficacia/efectividad	57

Cáncer de pulmón (efectividad y seguridad)	57
Cáncer de próstata	57
Cáncer de hígado	58
3.3 Estudios en marcha.....	58
Cáncer de pulmón	59
Cáncer de próstata	59
Cáncer de hígado	59
Uso de SBRT en enfermedad oligometastásica, pero sin especificar si alguna de las metástasis está en pulmón, ganglios en la vecindad de la próstata o hígado (estado: dos activos; uno en fase de reclutamiento; uno desconocido).....	60
4. CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN.....	62
4.1 Aspectos económicos.....	62
Resultados de la búsqueda.....	62
Descripción y calidad de los estudios seleccionados	62
Resultados de la evaluación de aspectos económicos	63
4.2 Aspectos organizativos	64
4.3 Aspectos éticos, sociales o legales	64
5. DISCUSIÓN	66
5.1 Cuestiones metodológicas relativas al proceso de adaptación	66
5.2 Discusión de resultados de seguridad y eficacia/efectividad.....	66
Cáncer de pulmón	66
Cáncer de próstata	67
Cáncer de hígado	69
Lagunas de conocimiento	70
Aplicabilidad de los resultados de seguridad y eficacia/efectividad	71
5.3 Discusión de las consideraciones de implementación.....	74
Aspectos económicos	74
Aspectos organizativos	74
Aspectos éticos, sociales o legales.....	75
6. CONCLUSIONES.....	76
Seguridad y eficacia/efectividad	76

Cáncer de pulmón	76
Cáncer de próstata	76
Cáncer de hígado	77
Coste-efectividad de la SBRT	77
Aspectos organizativos, éticos, sociales o legales.....	78
7. REFERENCIAS	80
8. ANEXOS	84
Anexo 1. Preguntas de investigación abordadas en el informe de EUnetHTA.....	84
Anexo 2. Preguntas para la valoración de la factibilidad de transferencia de la información del informe EUnetHTA al contexto español.....	85
Anexo 3. Preguntas para guiar al grupo asesor en el proceso de valoración de los resultados de la evaluación económica.....	86
Anexo 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica de estudios de evaluación económica.....	86
Anexo 5. <i>Checklist</i> del Core Model de EUnetHTA para la valoración de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales	88
Anexo 6. Diagramas de flujo de los resultados de la búsqueda para los dominios de seguridad y eficacia/efectividad	90
Anexo 7. Resultados de la evaluación económica	96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estructura del informe y procedencia de la información incluida para cada dominio.....	44
Tabla 2. Criterios de selección de los estudios.....	45
Tabla 3. Tabla resumen de la aplicabilidad de los estudios incluidos en los dominios de seguridad y eficacia/efectividad.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujo de selección de estudios representado en un diagrama de flujo (PRISMA).....	62
---	----

Listado de abreviaturas

Abreviatura	Significado en inglés según informe EUnetHTA	Significado en español
3D-CRT	3D conventional fractionated radiotherapy or conformal radiotherapy	Radioterapia fraccionada o radioterapia conformada tridimensionales convencionales
ADT	Androgen-deprivation therapy	Terapia de privación androgénica
EA	Adverse event	Evento adverso
AOTMIT	Agency for Health Technology Assessment and Tariff System	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Sistema Tarifario de Polonia
AQuAS	Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia	Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña
AS	Active surveillance	Vigilancia activa
ASTRO	American Society for Radiation Oncology	Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica
AVAC	NA	Años de vida ajustados por calidad
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer	Estadaje según Barcelona Clinic Liver Cancer
CE	Conformité Européene	Conformidad Europea
CEAC	NA	Curva de aceptabilidad de coste-efectividad
CECT	Contrast-enhanced computed tomography	Tomografía computarizada con contraste
CFRT	Conventional fractionated radiotherapy	Radioterapia fraccionada convencional
CPAF	NA	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	Criterios comunes de terminología para eventos adversos
DFS	Disease-free survival	Supervivencia libre de enfermedad
EBRT	External beam radiation therapy	Radioterapia externa
EBUS/EUS	Endobronchial and/or endoscopic ultrasonography	Ecografía endobronquial o endoscópica
ECIS	European Cancer Information System	Sistema Europeo de Información del Cáncer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Grupo de Oncología Cooperativa del Este

Abreviatura	Significado en inglés según informe EUnetHTA	Significado en español
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer
EPIC-26	Expanded Prostate Cancer Index Composite, short form	Índice expandido compuesto de cáncer de próstata, abreviado form
ESTRO	European Society of Radiation Oncology	Sociedad Europea de Oncología Radioterápica
ETS	NA	Evaluación de tecnologías sanitarias
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment	Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FLC	NA	Fichas de Lectura Crítica
GEPAC	Spanish group of cancer patients	Grupo Español de Pacientes con Cáncer
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	Clasificación de valoración, desarrollo y evaluación de recomendaciones
HCC	Hepatocellular carcinoma	Carcinoma hepatocelular
HDR	High dose rate	Tasa de alta dosis
HIFU	High-intensity focused ultrasound	Ultrasonido focalizado de alta intensidad
HR	Hazard ratio	Cociente de riesgo
HTA	Health Technology Assessment	Evaluación de tecnologías sanitarias
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th edition	Clasificación internacional de enfermedades, décima edición
ICER	NA	Razón de coste-efectividad incremental
IGRT	Image-guided radiotherapy	Radioterapia guiada por imágenes
IMRT	Intensity modulated radio therapy	Radioterapia de intensidad modulada
IPTW	Inverse probability of treatment weighting	Probabilidad inversa de ponderación del tratamiento
LC	Local control	Control local
LIV.M	Tumours with oligometastases (Stage IV), including at least one to liver	Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en hígado

Abreviatura	Significado en inglés según informe EUnetHTA	Significado en español
LIV.P	Localised primary cancers (hepatocellular carcinoma at Stage I-II) located in liver	Cánceres primarios localizados (carcinoma hepatocelular en estadio I-II) ubicados en el hígado
LUN.M	Tumours with oligometastases (Stage IV), including at least one to bronchus and lung	Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en bronquios y pulmones
LUN.P	Localised primary cancers (Stage I-II) located in bronchus and lung	Cánceres primarios localizados (estadio I-II) ubicados en bronquios y pulmones
MeSH	Medical Subject Headings	Encabezados de materias médicas
MHFRT	Moderately hypofractionated radiation therapy	Radioterapia moderadamente hipofraccionada
mpMRI	Multiparametric magnetic resonance imaging	Imagen de resonancia magnética multiparamétrica
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Red Nacional Integral del Cáncer
NHS	National Health Service England	Servicio Nacional de Salud de Inglaterra
NSCLC	Non-small cell lung cancer	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
OS	Overall survival	Supervivencia global
OTCA	Other Technologies Collaborative Assessment	Evaluación colaborativa de otras tecnologías
PCa	Prostate cancer	Cáncer de próstata
PCSS	Prostate Cancer Symptom Scale	Escala de síntomas de cáncer de próstata
PET-CT	Positron emission tomography	Tomografía por emisión de positrones
PFS	Progression-free survival	Supervivencia libre de progresión
PICO-D	Population, Intervention, Comparator, Outcomes and Design	Población, intervención, comparador, resultados y diseño
PRO.M	Nodal oligometastases secondary to prostate cancer	Oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata
PRO.P	Localized primary cancers (Stage I-II) located in prostate	Cánceres primarios localizados (estadio I-II) ubicados en la próstata
PSA	Prostate-specific antigen	Antígeno prostático específico
PSM	Propensity score matching	Pareamiento por puntaje de propensión
QLQ-C30	EORTC Core Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire	Cuestionario de calidad de vida para pacientes con cáncer de la EORTC

Abreviatura	Significado en inglés según informe EUnetHTA	Significado en español
QoL	Quality of life	Calidad de vida
RCT	Randomised controlled trial	Ensayo controlado aleatorizado
REDECAN	NA	Red Española de Registros de Cáncer
RedETS	NA	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RES	Liver resection	Resección hepática
RFS	Recurrence free survival	Supervivencia libre de recurrencia
RP	Radical prostatectomy	Prostatectomía radical
RT	Radiotherapy	Radioterapia
RTOG	Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group	Criterios de toxicidad del Grupo de Radioterapia Oncológica
SABR	Stereotactic ablative body radiotherapy	Radioterapia corporal estereotáctica ablativa
SABR-COMET	Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors	Radioterapia ablativa estereotáctica para el tratamiento integral de tumores oligometastáticos
SBRT	Stereotactic body radiation therapy	Radioterapia corporal estereotáctica
SCC	Squamous cell carcinoma	Carcinoma de células escamosas
SEOR	NA	Sociedad Española de Oncología Radioterápica
SF-36	Medical Outcomes Study short form	Cuestionario del Estudio de Resultados Médicos
SIRT	Selective internal radiotherapy	Radioterapia interna selectiva
SNS	NA	Sistema Nacional de Salud
SOC	Standard of care	Atención médica estándar
SSRS	Spine stereotactic radiosurgery	Radiocirugía estereotáctica espinal
TACE	Transarterial chemoembolisation	Quimioembolización transarterial
TNM	Tumour, node, metastasis	Tumor, ganglio, metástasis
UHFRT	Ultra-hypofractionation radiotherapy	Radioterapia por ultrahipofraccionamiento

Abreviatura	Significado en inglés según informe EUnetHTA	Significado en español
VATS	Video-assisted thorascopic surgery	Cirugía videotorascópica
VMAT	Volumetric modulated arc therapy	Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada
WHO PS	WHO performance status	Estado funcional de la Organización Mundial de la Salud

NA: no aplicable

Resumen ejecutivo

Antecedentes/Introducción: según el Sistema Europeo de Información del Cáncer, los tipos de cánceres asociados a mayor mortalidad en el 2020 fueron el cáncer de pulmón (20,4 % de todas las muertes por cáncer), seguido del cáncer colorrectal (12,4 %), de mama femenino (7,3 %), de páncreas (7,1 %), de próstata (5,5 %) y de hígado (4,3 %). La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es un tipo de radioterapia (RT) estereotáctica, estrictamente definida como RT administrada mediante orientación estereotáctica con altos niveles de precisión para focalizar en objetivos extracraneales. Específicamente, se define como un método de RT externa en la que un volumen diana claramente definido se trata con alta precisión y exactitud con una dosis de radiación biológicamente alta en una única o pocas fracciones con intención curativa local.

El objetivo de este informe es describir la seguridad, eficacia/efectividad y eficiencia de la SBRT en comparación con los tratamientos convencionales no farmacológicos, así como los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales ligados a su uso, en pacientes adultos con cáncer de pulmón, próstata o hígado. Concretamente, el presente informe aborda seis subgrupos o poblaciones de pacientes: aquellos con cánceres primarios localizados (estadio I o II) en pulmón o bronquios (a partir de aquí: cáncer de pulmón), próstata o hígado, así como aquellos con tumores con oligometástasis (estadio IV) que incluyen al menos una en pulmón o bronquios, hígado, o con oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer próstata.

Metodología: la evaluación de los dominios sobre descripción del problema de salud, descripción y uso actual de la tecnología, seguridad, eficacia/efectividad y aspectos organizativos, éticos, sociales o legales se ha realizado adaptando el informe europeo de EUnetHTA OTCA25 (del inglés, Other Technologies Collaborative Assessment), publicado en el año 2021 y disponible en la [web de EUnetHTA](#). La adaptación, realizada siguiendo la metodología de EUnetHTA para adaptar informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), recogida a su vez en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de RedETS del año 2016, consiste en utilizar la información contenida en informes de ETS ya publicados, adoptando aquellas afirmaciones que responden a las cuestiones planteadas por los peticionarios y adaptándolas en caso necesario al contexto nacional español. Así se evita la duplicación del trabajo y se consigue un considerable ahorro de recursos.

La evaluación de la eficiencia se ha realizado de novo, mediante una revisión sistemática de la evidencia científica, puesto que este dominio no se había abordado en el informe europeo por tratarse de un dominio contexto-dependiente no incluido en los informes rápidos de cinco dimensiones de EUnetHTA (Rapid Relative Effectiveness Assessments).

Además, se ha contado con la colaboración de un equipo de expertos clínicos que han actuado como asesores clínicos y coautores del informe. Su participación ha permitido valorar la posibilidad de transferibilidad de la información contenida en el informe de EUnetHTA al contexto español, así como suplementar o matizar la información proporcionada por el informe europeo con datos o valoraciones relativas a España.

Resultados:

Cáncer primario de pulmón localizado (estadio I o II): la búsqueda sistemática de la literatura identificó un total de veintiuna referencias que cumplían con los criterios de inclusión especificados: dos ensayos aleatorizados controlados (RCT) y diecinueve estudios comparativos retrospectivos no aleatorizados con análisis de emparejamiento por puntuación de propensión (PSM). En los dos RCT y en un estudio retrospectivo, la SBRT se comparaba con la RT convencional, mientras que en dieciocho estudios retrospectivos la cirugía fue el comparador. La calidad de la evidencia era en general baja.

Según los resultados de dos RCT comparando SBRT y RT convencional, la supervivencia global (OS) a dos años y a tres años no era significativamente diferente entre grupos, mientras que un estudio no aleatorizado reportó una OS a tres años superior en el grupo tratado con SBRT. Según uno de los estudios aleatorizados, la OS a cinco años fue superior en los pacientes tratados con SBRT frente a RT. Uno de los RCT no reportó diferencias significativas en la calidad de vida (QoL) entre grupos mientras que el otro reportó peor disnea, dolor en el pecho y tos en los pacientes tratados con RT frente a SBRT. No se produjo ninguna muerte como evento adverso derivado de los

tratamientos y no parece que hubiera diferencias considerables entre grupos en cuanto a eventos adversos de menor gravedad.

En lo que se refiere a la comparación de SBRT frente a cirugía, todos los estudios - menos uno- aportaron resultados de OS a favor del grupo quirúrgico, alcanzando algunos de ellos la significación estadística. La cirugía también resultó ser superior a la SBRT en términos de supervivencia libre de recurrencia (datos de cinco estudios). No se encontraron diferencias significativas con respecto a la QoL. Los datos sobre toxicidad encontrados provenían de cinco estudios no aleatorizados; aunque la frecuencia de eventos adversos parecía similar en ambas intervenciones, la evidencia apunta a que la cirugía puede provocar eventos adversos más graves relacionados con el tratamiento.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en pulmón: la búsqueda sistemática de la literatura identificó dos referencias de calidad baja relativas a un mismo RCT (ensayo SABR-COMET: *Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors*) que cumplía con los criterios de inclusión. Los datos mostraron una diferencia significativa a favor de SBRT en términos de OS a cinco años y tiempo de supervivencia libre de progresión en comparación con la RT. La SBRT se relacionó con un mayor riesgo de toxicidad en comparación con la RT convencional.

Cáncer de próstata primario localizado: un total de seis referencias cumplían con los criterios de inclusión para cáncer de próstata primario localizado: tres correspondían a dos ensayos de fase III, abiertos, aleatorizados y multicéntricos; los restantes eran estudios comparativos retrospectivos, no aleatorizados, con pareamiento por puntaje de propensión. El comparador estudiado fue la RT convencional o moderadamente hipofraccionada. Ningún estudio comparó la SBRT con la cirugía. La calidad de los estudios era moderada.

Con base en tres estudios, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la OS a los tres y cinco años, y un estudio tampoco encontró diferencias a los ocho años. La evidencia disponible indicó que la SBRT no era superior a otras formas de RT convencional en términos de progresión de la enfermedad. Al final del tratamiento, la SBRT se asoció a un mayor empeoramiento de la QoL y de los síntomas gastrointestinales en comparación con la RT convencional. No se observaron diferencias en los síntomas urinarios ni sexuales al final del tratamiento ni diferencias en ninguno de los síntomas seis años después del tratamiento.

Dos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de toxicidad gastrointestinal aguda y tardía entre los grupos de estudio, pero un tercer estudio reportó más pacientes en el grupo de SBRT con toxicidad gastrointestinal de grado dos o más grave durante las primeras doce semanas después del tratamiento. Después de doce semanas no hubo diferencias entre grupos. Los resultados no fueron concluyentes en lo que respecta a la toxicidad genitourinaria temprana y tardía, ya que diferían entre estudios y en función de la escala utilizada para la medida; sin embargo, los resultados parecen apuntar a una mayor toxicidad genitourinaria temprana tras SBRT en comparación con RT convencional. Según los datos de dos estudios, la toxicidad aguda y tardía de la función rectal y eréctil no difirió entre grupos.

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares: se incluyó un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de fase II, que comparaba la terapia dirigida contra metástasis frente a vigilancia en pacientes con tumores de próstata con recurrencia bioquímica después del tratamiento con intención curativa del tumor primario, con tres o menos lesiones metastásicas extracraneales que podían incluir metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. La terapia dirigida contra metástasis consistió en cirugía o SBRT, y la vigilancia se definió como examen clínico y medida del antígeno prostático específico (PSA) cada tres meses. La calidad de la evidencia se consideró baja para los propósitos del presente informe. No se encontró evidencia relativa a OS en esta subpoblación. La supervivencia sin terapia de deprivación androgénica fue de ocho meses más en promedio en el grupo de pacientes tratados con terapia dirigida contra metástasis que en el grupo de vigilancia activa. El promedio de tiempo hasta la progresión del PSA también fue significativamente mayor en el grupo tratado con cirugía o SBRT frente a vigilancia activa. Aunque la SBRT ralentizó la progresión de la enfermedad, esto no se tradujo en diferencias clínicamente relevantes entre grupos en relación a la QoL. Los datos presentados en el estudio no permitieron hacer ninguna comparación entre los grupos en términos de seguridad.

Cáncer de hígado primario localizado: un total de seis estudios, todos con diseño no aleatorizado, cumplieron con los criterios de inclusión. La calidad de los estudios era moderada.

Tres de los estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas en OS a cinco años al comparar SBRT frente a cirugía o quimioembolización transarterial (TACE). Los resultados de cuatro estudios en relación con la

progresión de la enfermedad no fueron concluyentes, pero se observa una tendencia a mejor control del tumor con el uso de la SBRT.

Dos estudios reportaron datos de toxicidad severa sin mostrar diferencias considerables entre grupos. Uno de los estudios indicó que la toxicidad aguda relacionada con los sistemas urinario y digestivo era más común después del tratamiento con TACE que tras SBRT.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el hígado: no se identificó ningún estudio que cumpliera con los criterios de inclusión establecidos. Ante la ausencia de evidencia, se decidió incluir un estudio prospectivo de fase II que investigaba el empleo de la SBRT e IMRT para tratar ubicaciones metastásicas (hígado incluido) en pacientes con cáncer de mama oligometastático. Aunque se reportaron datos sobre la progresión de la enfermedad, no se presentaron los resultados desagregados por tipo de intervención ni por localización de la metástasis, limitando la validez de la evidencia en el contexto del presente informe.

Estudios en curso: se identificaron diecinueve ensayos en curso sobre SBRT, diecisiete de los cuales son aleatorizados.

Eficiencia: la evidencia publicada entre los años 2015 y 2021 sobre el coste-efectividad de la SBRT frente a otras opciones terapéuticas en el abordaje de los cánceres objeto de estudio en el presente informe es escasa. Concretamente, se identificaron cinco estudios que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, ninguno de ellos llevado a cabo en España ni ninguno abordando el tratamiento de oligometástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. Además, se observaron limitaciones y posibles sesgos.

En tumores de pulmón primario y en estadio temprano, un estudio indica que la SBRT podría ser coste-efectiva frente a la resección sublobar, mientras que dos estudios apuntan en direcciones opuestas en relación con la lobectomía. Para el tratamiento de la oligometástasis de pulmón, la SBRT parece ser más coste-efectiva en adenocarcinomas de pulmón de células no pequeñas sin mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y marginalmente coste-efectiva en casos con mutación en EGFR.

En el tratamiento de tumores primarios de próstata, un estudio indica que la SBRT con sistema robótico es coste-efectivo comparado con el régimen estándar en treinta fracciones, asumiendo una seguridad y eficacia/efectividad equivalentes.

Para el tratamiento de tumores primarios y oligometastáticos de hígado, un estudio concluye que la SBRT es coste-efectiva en comparación con la cirugía cuando se asume que ambos tratamientos se asocian a la misma mortalidad y progresión de la enfermedad.

Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales: tanto en el ámbito europeo como en el español, no se espera que la introducción de la SBRT conlleve conflictos éticos relevantes, pero sí la necesidad de tener en cuenta los cambios organizativos tales como la modificación de flujos de trabajo y del volumen de actividad quirúrgica. Además, será necesaria la formación de especialistas para prevenir riesgos relacionados con el uso de la SBRT.

Conclusiones:

Cáncer de pulmón: no hay evidencias suficientes para determinar si la SBRT es mejor que la RT convencional en el tratamiento del cáncer de pulmón primario localizado. A pesar de que la cirugía parece salir aventajada en la comparación frente a la SBRT, esto puede ser debido a las diferencias en las poblaciones tratadas. Así, en pacientes con enfermedad operable, la cirugía es una modalidad de tratamiento superior en comparación con la SBRT. Sin embargo, en pacientes con enfermedad inoperable, la SBRT podría ser un método valioso que permita el control local del tumor primario.

El conjunto de evidencias para enfermedad metastásica con al menos una metástasis en pulmón es demasiado limitado para permitir alcanzar una conclusión definitiva.

Cáncer de próstata: según la evidencia utilizada en esta evaluación, la SBRT para el tratamiento de tumores primarios localizados de próstata no proporciona un beneficio claro en términos de mortalidad (evaluada a los tres, cinco y ocho años) o morbilidad (hasta un máximo de cinco años) en comparación con otras formas de RT convencionales que involucran un mayor número de fracciones. Parece que un mayor número de pacientes experimenta síntomas intestinales, dolor y disminución de la calidad de vida, así como mayor toxicidad

gastrointestinal y genitourinaria al final del tratamiento con SBRT que después de la RT convencional. Sin embargo, estas diferencias dejan de ser aparentes en los seguimientos posteriores y hasta los seis años. La observación reportada en un estudio de un posible segundo pico de toxicidad genitourinaria un año después de la SBRT requiere más investigación.

La SBRT fue superior a la vigilancia activa en términos de ralentizar la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de próstata y metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos (no se encontró evidencia relativa a metástasis en la próstata), pero no proporcionó una ventaja en términos de calidad de vida. En cualquier caso, estos resultados deben considerarse con cautela porque provienen de un único estudio en el que el 20 % de los pacientes del grupo de intervención recibieron cirugía y no SBRT.

Cáncer de hígado: no hay evidencia suficiente para concluir si la SBRT es mejor que la quimioembolización transarterial (TACE) o la cirugía en términos de seguridad y eficacia/efectividad en pacientes con tumores hepáticos primarios o metástasis en el hígado. Los estudios incluidos eran heterogéneos y de calidad moderada. Por lo tanto, se necesitan más estudios que aporten evidencia robusta (RCT).

Eficiencia: los estudios publicados provienen de otros países, por lo que, para poder informar de forma más precisa a la toma de decisiones sobre la eficiencia de la SBRT frente a otras opciones terapéuticas, se detecta la necesidad de generar más evidencia, idealmente en el contexto español y mediante estudios que minimicen al máximo los posibles sesgos.

Resum executiu en català

Antecedents/Introducció: segons el Sistema Europeu d'Informació del Càncer, els tipus de càncers associats a més mortalitat el 2020 van ser el càncer de pulmó (20,4 % de totes les morts per càncer), seguit del càncer colorectal (12,4 %), de mama femení (7,3 %), pancreàtic (7,1 %), de pròstata (5,5 %) i hepàtic (4,3 %). La radioteràpia corporal estereotàctica (SBRT) és un tipus de radioteràpia (RT) estereotàctica, estrictament definida com a RT administrada mitjançant orientació estereotàctica amb alts nivells de precisió de focalització en objectius extracranials. Específicament, es defineix com un mètode de RT externa en què un volum diana clarament definit es tracta amb alta precisió i exactitud amb una dosi de radiació biològicament alta en una única o unes poques fraccions amb intenció curativa local.

L'objectiu d'aquest informe és descriure la seguretat, l'eficàcia/efectivitat i l'eficiència de l'SBRT en comparació amb els tractaments convencionals no farmacològics, així com els aspectes organitzatius, ètics, socials i legals lligats al seu ús, en pacients adults amb càncer de pulmó, pròstata i/o fetge. Concretament, aquest informe aborda sis subgrups o poblacions de pacients: aquells amb càncers primaris localitzats (estadi I o II) al pulmó o als bronquis (a partir d'aquí: càncer de pulmó), la pròstata o el fetge, així com aquells amb tumors amb oligometàstasi (estadi IV) que n'inclouen almenys una al pulmó o els bronquis, fetge, o amb oligometàstasi ganglionars secundàries a càncer pròstata.

Metodologia: l'avaluació dels dominis sobre la descripció del problema de salut, la descripció i l'ús actual de la tecnologia, la seguretat, l'eficàcia/efectivitat i els aspectes organitzatius, ètics, socials i/o legals s'ha efectuat mitjançant una adaptació de l'informe europeu d'EUnetHTA OTCA25 (de l'anglès, *Other Technologies Collaborative Assessment*), publicat l'any 2021 i disponible [a la web d'EUnetHTA](#). L'adaptació, realitzada seguint la metodologia d'EUnetHTA per a l'adaptació d'informes d'avaluació de tecnologies sanitàries (ATS), recollida al mateix temps a la "Guia per a l'elaboració i l'adaptació d'informes ràpids d'avaluació de tecnologies sanitàries" de RedETS de l'any 2016, consisteix a utilitzar la informació continguda en els informes d'ATS ja publicats i a adoptar-ne les afirmacions que responen a les qüestions plantejades pels peticionaris, adaptant-les, en cas necessari, al context nacional espanyol. Així s'evita la duplicació del treball i s'aconsegueix un estalvi considerable de recursos.

L'avaluació de l'eficiència s'ha efectuat *de novo*, mitjançant una revisió sistemàtica de l'evidència científica, ja que aquest domini no s'havia abordat a l'informe europeu per tractar-se d'un domini context-dependent no inclòs als informes ràpids de cinc dimensions d'EUnetHTA (Rapid Relative Effectiveness Assessments).

A més, s'ha disposat de la col·laboració d'un equip de persones expertes en l'àmbit clínic que han actuat en l'assessorament i coautoria de l'informe. La seva participació ha permès valorar la possibilitat de transferibilitat de la informació continguda a l'informe d'EUnetHTA al context espanyol, així com suplementar o matisar la informació proporcionada per l'informe europeu amb dades o valoracions relatives a Espanya.

Resultats:

Càncer primari de pulmó localitzat (estadi I o II): la cerca sistemàtica de la literatura va identificar un total de vint-i-una referències que complien els criteris d'inclusió especificats: dos estudis controlats i aleatoritzats (RCT) i dinou estudis comparatius retrospectius no aleatoritzats amb anàlisi d'aparellament per puntuació de propensió (PSM). Als dos RCT i en un estudi retrospectiu, l'SBRT es comparava amb l'RT convencional, mentre que en divuit estudis retrospectius la cirurgia va ser el comparador. La qualitat de l'evidència era, en general, baixa.

Segons els resultats de dos RCT comparant SBRT i RT convencional, la supervivència global (OS) a dos anys i a tres anys no era significativament diferent entre grups, mentre que un estudi no aleatoritzat va reportar una OS a tres anys superior al grup tractat amb SBRT. Segons un dels estudis aleatoritzats, l'OS a cinc anys va ser superior en els pacients tractats amb SBRT davant de RT. Un dels RCT no va reportar diferències significatives en la qualitat de vida (QoL) entre grups, mentre que l'altre va reportar pitjor dispnea, dolor al pit i tos en els pacients tractats amb RT davant de SBRT. No es va produir cap mort com a esdeveniment advers derivat dels tractaments i no sembla que hi haguessin diferències considerables entre grups quant a esdeveniments adversos de menor gravetat.

Pel que fa a la comparació entre SBRT i la cirurgia, tots els estudis menys un van reportar resultats d'OS a favor del grup quirúrgic, i alguns d'aquests van assolir la significació estadística. La cirurgia també va resultar ser superior a l'SBRT en termes de supervivència lliure de recurrència (dades de cinc estudis). No es van trobar diferències significatives respecte a la QoL. Les dades sobre toxicitat trobades provenien de cinc estudis no aleatoritzats; encara que la freqüència d'esdeveniments adversos semblava similar a les dues intervencions, l'evidència apunta que la cirurgia pot provocar esdeveniments adversos més greus relacionats amb el tractament.

Tumors amb oligometàstasi (estadi IV), amb almenys una en pulmó: la recerca sistemàtica de la literatura va identificar dues referències de qualitat baixa relatives a un mateix RCT (assaig SABR-COMET: *Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors*) que complia els criteris d'inclusió. Les dades van mostrar una diferència significativa a favor de SBRT en termes d'OS a cinc anys i temps de supervivència lliure de progressió en comparació amb l'RT. L'SBRT es va relacionar amb un risc més alt de toxicitat en comparació amb l'RT convencional.

Càncer de pròstata primari localitzat: un total de sis referències complien els criteris d'inclusió per al càncer de pròstata primari localitzat: tres corresponien a dos assaigs de la fase III, oberts, aleatoritzats i multicèntrics; els restants eren estudis comparatius retrospectius, no aleatoritzats, amb aparellament per puntuació de propensió. El comparador estudiat va ser l'RT convencional o moderadament hipofraccionada. Cap estudi va comparar l'SBRT amb la cirurgia. La qualitat dels estudis era moderada.

Sobre la base de tres estudis, no hi va haver diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament per a l'OS als tres i cinc anys, i un estudi tampoc no va trobar diferències als vuit anys. L'evidència disponible va indicar que l'SBRT no era superior a altres formes de RT convencional en termes de progressió de la malaltia. Al final del tractament, l'SBRT es va associar a un empitjorament més gran de la QoL i dels símptomes gastrointestinals en comparació amb l'RT convencional. No es van observar diferències als símptomes urinaris ni sexuals al final del tractament, ni diferències en cap dels símptomes sis anys després del tractament.

Dos estudis no van trobar diferències estadísticament significatives en termes de toxicitat gastrointestinal aguda i tardana entre els grups d'estudi, però un tercer estudi va reportar més pacients al grup d'SBRT amb toxicitat gastrointestinal de grau dos o més greu durant les primeres dotze setmanes després del tractament. Després de dotze setmanes no hi va haver diferències entre grups. Els resultats no van ser conclouents pel que fa a la toxicitat genitourinària primerenca i tardana, ja que diferien entre els estudis i en funció de l'escala utilitzada per a la mesura; no obstant això, els resultats semblen apuntar a una major toxicitat genitourinària primerenca després de l'SBRT en comparació amb l'RT convencional. Segons les dades de dos estudis, la toxicitat aguda i tardana de la funció rectal i erèctil no va diferir entre grups.

Càncer de pròstata amb oligometàstasi ganglionars: es va incloure un estudi prospectiu, multicèntric, aleatoritzat, de fase II, que comparava la teràpia dirigida contra metàstasi amb la vigilància en pacients amb tumors de pròstata amb recurrència bioquímica després del tractament amb intenció curativa del tumor primari, amb tres o menys lesions metastàtiques extracranials que podien incloure metàstasi als ganglis limfàtics pelvians. La teràpia dirigida contra la metàstasi va consistir en cirurgia o SBRT, i la vigilància es va definir com a examen clínic i mesura de l'antigen prostàtic específic (PSA) cada tres mesos. La qualitat de l'evidència es va considerar baixa per als propòsits d'aquest informe. No s'ha trobat cap evidència relativa a OS en aquesta subpoblació. La supervivència sense teràpia de deprivació androgènica va ser de vuit mesos més de mitjana en el grup de pacients tractats amb teràpia dirigida contra metàstasi que al grup de vigilància activa. La mitjana de temps fins a la progressió del PSA també va ser significativament més gran en el grup tractat amb cirurgia o SBRT davant de vigilància activa. Tot i que l'SBRT va alentir la progressió de la malaltia, això no es va traduir en diferències clínicament rellevants entre grups en relació a la QoL. Les dades presentades a l'estudi no van permetre fer cap comparació entre els grups en termes de seguretat.

Càncer de fetge primari localitzat: un total de sis estudis, tots amb disseny no aleatoritzat, van complir els criteris d'inclusió. La qualitat dels estudis era moderada.

Tres dels estudis no van mostrar diferències estadísticament significatives en OS a cinc anys en comparar l'SBRT amb la cirurgia o quimioembolització transarterial (TACE). Els resultats de quatre estudis en relació amb la progressió de la malaltia no van ser conclouents, però s'observa una tendència a millor control del tumor amb l'ús de l'SBRT.

Dos estudis van reportar dades de toxicitat severa sense mostrar diferències considerables entre grups. Un dels estudis va indicar que la toxicitat aguda relacionada amb els sistemes urinari i digestiu era més comuna després del tractament amb TACE que després d'SBRT.

Tumors amb oligometàstasi (estadi IV), amb almenys una al fetge: no es va identificar cap estudi que complís els criteris d'inclusió establerts. Davant l'absència d'evidència, es va decidir incloure un estudi prospectiu de fase II que investigava l'ús de l'SBRT i IMRT per tractar ubicacions metastàtiques (fetge inclòs) en pacients amb càncer de mama oligometastàtic. Tot i que es van reportar dades sobre la progressió de la malaltia, no es van presentar els resultats desagregats per tipus d'intervenció ni per localització de la metastasi, limitant-se així la validesa de l'evidència en el context d'aquest informe.

Estudis en curs: es van identificar dinou assaigs en curs sobre SBRT, disset dels quals són aleatoritzats.

Eficiència: l'evidència publicada entre els anys 2015 i 2021 sobre el cost-efectivitat de l'SBRT davant d'altres opcions terapèutiques en l'abordament dels càncers objecte d'estudi en aquest informe és escassa. Concretament, es van identificar cinc estudis que van complir els criteris d'inclusió establerts, cap dels quals s'havia dut a terme a Espanya ni havia abordat el tractament d'oligometàstasi als ganglis limfàtics pelvians. A més, es van observar limitacions i possibles biaixos.

En tumors de pulmó primari i en estadi primerenc, un estudi indica que l'SBRT podria ser cost-efectiva davant de la resecció sublobar, mentre que dos estudis apunten en direccions oposades en relació amb la lobectomia. Per al tractament de l'oligometàstasi de pulmó, l'SBRT sembla que és més cost-efectiva en adenocarcinomes de pulmó de cèl·lules no petites sense mutació al receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR), i marginalment cost-efectiva en casos amb mutació a EGFR.

En el tractament de tumors primaris de pròstata, un estudi indica que l'SBRT amb sistema robòtic és cost-efectiu comparat amb el règim estàndard en trenta fraccions, assumint una seguretat i eficàcia/efectivitat equivalents.

Per al tractament de tumors primaris i oligometastàtics de fetge, un estudi conclou que l'SBRT és cost-efectiva en comparació amb la cirurgia quan s'assumeix que tots dos tractaments s'associen a la mateixa mortalitat i progressió de la malaltia.

Aspectes organitzatius, ètics, socials i legals: tant en l'àmbit europeu com espanyol, no s'espera que la introducció de l'SBRT comporti conflictes ètics rellevants, però sí la necessitat de tenir en compte els canvis organitzatius com ara la modificació de fluxos de treball i del volum d'activitat quirúrgica. A més, caldrà la formació d'especialistes per prevenir riscos relacionats amb l'ús de l'SBRT.

Conclusions:

Càncer de pulmó: no hi ha prou evidències per determinar si l'SBRT és millor que l'RT convencional en el tractament del càncer de pulmó primari localitzat. Tot i que la cirurgia sembla sortir avantatjada en la comparació davant de l'SBRT, això pot ser degut a les diferències en les poblacions tractades. Així, en pacients amb una malaltia operable, la cirurgia és una modalitat de tractament superior en comparació de l'SBRT. Tot i això, en pacients amb una malaltia inoperable, l'SBRT podria ser un mètode valuós que permeti el control local del tumor primari.

El conjunt d'evidències per a malaltia metastàtica amb almenys una metastasi en pulmó és massa limitat per permetre assolir una conclusió definitiva.

Càncer de pròstata: segons l'evidència utilitzada en aquesta avaluació, l'SBRT per al tractament de tumors primaris localitzats de pròstata no proporciona un benefici clar en termes de mortalitat (avaluada als tres, cinc i vuit anys) o morbiditat (fins a un màxim de cinc anys) en comparació amb altres formes de RT convencionals que involucren un nombre més gran de fraccions. Sembla que un nombre més gran de pacients experimenta símptomes intestinals, dolor i disminució de la qualitat de vida, així com més toxicitat gastrointestinal i genitourinària al final del tractament amb SBRT que després de l'RT convencional. Tot i això, aquestes diferències deixen de ser aparents en els seguiments posteriors i fins als sis anys. L'observació reportada en un estudi d'un possible segon pic de toxicitat genitourinària un any després de l'SBRT requereix més investigació.

L'SBRT va ser superior a la vigilància activa en termes d'alentir la progressió de la malaltia en pacients amb càncer de pròstata i metàstasi als ganglis limfàtics pelvians (no es va trobar cap evidència relativa a metàstasi a la pròstata), però no va proporcionar un avantatge en termes de qualitat de vida. En tot cas, aquests resultats s'han de considerar amb cautela perquè provenen d'un únic estudi en què el 20 % dels pacients del grup d'intervenció van rebre cirurgia i no SBRT.

Càncer de fetge: no hi ha evidència suficient per concloure si l'SBRT és millor que la quimioembolització transarterial (TACE) o la cirurgia en termes de seguretat i eficàcia/efectivitat en pacients amb tumors hepàtics primaris o metàstasi al fetge. Els estudis inclosos eren heterogenis i de qualitat moderada. Per tant, calen més estudis que aportin una evidència robusta, com els RCT.

Eficiència: els estudis publicats provenen d'altres països, per la qual cosa per poder informar de manera més precisa a la presa de decisions sobre l'eficiència de l'SBRT davant d'altres opcions terapèutiques, es detecta la necessitat de generar més evidència, idealment en el context espanyol i mitjançant estudis que minimitzin al màxim els possibles biaixos.

English executive summary

Background/Introduction: according to the European Cancer Information System, the types of cancers associated with the highest mortality rate in 2020 were lung cancer (20.4% of all cancer deaths), followed by colorectal cancer (12.4%), breast cancer in women (7.3%), and pancreatic (7.1%), prostate (5.5%) and liver (4.3%) cancers. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a type of stereotactic radiotherapy (RT) defined as RT delivered by stereotactic guidance with high levels of targeting precision on extracranial targets. Specifically, it is defined as an external RT method in which a clearly defined targeted mass is treated highly precisely and accurately with a high biologically effective dose of radiation in a single or a few fractions with local curative intent.

The aim of this report is to describe the safety, efficacy/effectiveness and efficiency of SBRT in comparison with conventional non-pharmacological treatments, as well as the organizational, ethical, social and legal aspects linked to its use, in adult patients with lung, prostate and/or liver cancer. Specifically, this report addresses six subgroups or patient populations: those with localized primary cancers (stage I or II) in the lung or bronchus (hereafter: lung cancer), prostate or liver, as well as those with tumors with oligometastases (stage IV) that include at least one in the lung or bronchus, liver, or with lymph node oligometastases secondary to prostate cancer.

Methodology: the assessment of the domains regarding the health problem, description and current use of the technology, safety, efficacy/effectiveness, and organizational, ethical, social and/or legal aspects has been performed by adapting the European EUnetHTA OTCA25 (*Other Technologies Collaborative Assessment*) report, published in 2021 and available at [on the EUnetHTA website](#). The adaptation, carried out following the EUnetHTA methodology for adapting health technology assessment (HTA) reports, contained in turn in the 2016 RedETS “Guidelines for preparing and adapting rapid health technology assessment reports”, consists of using the information contained in previously published HTA reports, adopting those statements that respond to the issues raised by the petitioners and adapting them where necessary to the Spanish national context. This helps to avoid duplication of work and achieve considerable savings in resources.

The efficiency assessment was performed *de novo*, by means of a systematic review of the scientific evidence, since this domain had not been addressed in the European report because it is a context-dependent domain not included in the EUnetHTA (Rapid Relative Effectiveness Assessments) five-dimensional rapid reports.

In addition, a team of clinical experts acted as clinical advisors and co-authors of the report. Their participation has made it possible to assess the transferability of the information contained in the EUnetHTA report to the Spanish setting, as well as to supplement or qualify the information provided by the European report with data or assessments relating to Spain.

Results:

Localized primary lung cancer (stage I or II): the systematic literature search identified a total of 21 references that met the specified inclusion criteria: two randomized controlled trials (RCTs) and 19 retrospective non-randomized comparative studies with propensity score matching (PSM) analysis. In the two RCTs and one retrospective study, SBRT was compared with conventional RT, while in 18 retrospective studies surgery was the comparator. The quality of the evidence was generally low.

According to the results of two RCTs comparing SBRT and conventional RT, 2-year and 3-year overall survival (OS) was not significantly different between the groups, whereas a non-randomized study reported higher 3-year OS in the SBRT-treated group. According to one of the randomized studies, OS at 5 years was higher for patients treated with SBRT versus RT. One of the RCTs reported no significant difference in quality of life (QoL) between groups while the other reported worsening of dyspnea, chest pain and cough in patients treated with RT versus SBRT. There were no deaths as a result of treatment-related adverse events and there did not appear to be considerable differences between groups in terms of minor adverse events.

With respect to the comparison of SBRT versus surgery, all but one study reported OS results in favor of the surgical group, some of them reaching statistical significance. Surgery also proved superior to SBRT in terms of recurrence-free survival (data from five studies). No significant differences were found with respect to QoL. The toxicity data found came from five non-randomized studies; although the frequency of adverse events appeared

similar in both interventions, the evidence pointed to the fact that surgery may result in more serious treatment-related adverse events.

Tumors with oligometastases (stage IV), with at least one in the lung: the systematic literature search identified two low quality references relating to the same RCT (SABR-COMET trial: *Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors*) that met the inclusion criteria. The data showed a significant difference in favor of SBRT in terms of a 5-year OS and progression-free survival time compared to RT. SBRT was associated with an increased risk of toxicity compared to conventional RT.

Localized primary prostate cancer: a total of six references met the inclusion criteria for localized primary prostate cancer: three corresponded to two Phase III, open-label, randomized, multicenter trials; the remainder were retrospective, non-randomized, propensity score-matched, comparative studies. The comparator studied was conventional or moderately hypofractionated RT. No study compared SBRT with surgery. The quality of the studies was moderate.

Based on 3 studies, there were no statistically significant differences between treatment groups for OS at 3 and 5 years, and one study also found no difference at 8 years. The available evidence indicated that SBRT was not superior to other forms of conventional RT in terms of disease progression. At the end of treatment, SBRT was associated with a greater worsening of QoL and gastrointestinal symptoms compared to conventional RT. No differences in urinary or sexual symptoms were observed at the end of treatment, nor differences in any of the symptoms 6 years after treatment.

Two studies found no statistically significant differences in terms of acute and delayed gastrointestinal toxicity between the study groups, but a third study reported more patients in the SBRT group with Grade 2 or more severe gastrointestinal toxicity during the first 12 weeks after treatment. After 12 weeks there were no differences between the groups. The results were inconclusive regarding early and late onset genitourinary toxicity as these differed between studies and depending on the scale used to measure the results. However, the results seem to point to a higher early genitourinary toxicity after SBRT compared to conventional RT. According to data from two studies, acute toxicity and late rectal and erectile function did not differ between groups.

Prostate cancer with lymph node oligometastases: we included a prospective, multicenter, randomized, Phase II study comparing metastasis-directed therapy versus monitoring in patients with prostate tumors with biochemical recurrence after curative intent treatment of the primary tumor, with three or fewer extracranial metastatic lesions that could include pelvic lymph node metastases. Targeted therapy against metastases consisted of surgery or SBRT, and monitoring was defined as clinical examination and measurement of prostate-specific antigen (PSA) every 3 months. The quality of the evidence was considered low for the purposes of this report. No OS evidence was found for this subpopulation. Survival without androgen deprivation therapy was 8 months longer on average in the group of patients treated with metastasis-directed therapy than in the active surveillance group. The mean time to progression of prostate-specific antigen was also significantly longer in the group treated with surgery or SBRT versus active surveillance. Although SBRT slowed disease progression, this did not translate into differences between the groups regarding clinically relevant changes in quality of life. The data presented in the study did not allow for any comparison between the groups in terms of safety.

Localized primary liver cancer: a total of six studies, all with a non-randomized design, met the inclusion criteria. The quality of the studies was moderate.

Three of the studies showed no statistically significant differences in OS at 5 years when comparing SBRT versus surgery or transarterial chemoembolization (TACE). The results of the four studies regarding disease progression were inconclusive, but there was a tendency towards better tumor management with the use of SBRT.

Two studies reported severe toxicity data without showing considerable differences between groups. One of the studies indicated that acute toxicity related to the urinary and digestive systems was more common after TACE treatment than after SBRT.

Tumors with oligometastases (stage IV), with at least one in the liver: no studies were identified that met the established inclusion criteria. In the absence of evidence, it was decided to include a prospective Phase II study investigating the use of SBRT and IMRT (intensity-modulated radiotherapy) to treat metastatic sites (including liver) in patients with oligometastatic breast cancer. Although data on disease progression were reported, no results

disaggregated by type of intervention and by location of metastasis were presented, limiting the validity of the evidence in the context of this report.

Ongoing studies: we identified 19 ongoing trials of SBRT, 17 of which are randomized.

Efficiency: the evidence published between 2015 and 2021 on the cost-effectiveness of SBRT versus other therapeutic options for the management of the cancers being studied in this report is scarce. Specifically, 5 studies were identified that met the established inclusion criteria, none of them carried out in Spain, and none addressing the treatment of oligometastases in pelvic lymph nodes. In addition, limitations and possible biases were observed.

In primary and early-stage lung tumors, one study indicated that SBRT could be cost-effective versus sublobar resection, while two studies indicate opposite directions in relation to lobectomy. For the treatment of lung oligometastases, SBRT appears to be most cost-effective in non-small cell lung adenocarcinomas without epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation, and marginally cost-effective in cases with EGFR mutation.

In the treatment of primary prostate tumors, one study indicated that SBRT using a robotic system is cost-effective compared to the standard 30-fraction regimen, assuming equivalent safety and efficacy/effectiveness.

For the treatment of primary and oligometastatic liver tumors, a study concluded that SBRT is cost-effective compared to surgery when it is assumed that both treatments are associated with the same mortality and disease progression.

Organizational, ethical, social and legal issues: at both the European and Spanish levels, the introduction of SBRT is not expected to lead to relevant ethical conflicts, but organizational changes such as the modification of workflows and the volume of surgical activity will need to be taken into account. In addition, training of specialists will be necessary to prevent risks related to the use of SBRT.

Conclusions:

Lung cancer: here is insufficient evidence to determine whether SBRT is better than conventional RT in the treatment of localized primary lung cancer. Although surgery appears to be advantageous in comparison to SBRT, this may be due to differences in the populations treated. Thus, in patients with operable disease, surgery is a superior treatment method compared to SBRT. However, in patients with inoperable disease, SBRT could be a valuable method that allows local control of the primary tumor.

The body of evidence for metastatic disease with at least one lung metastasis is too limited to allow a definitive conclusion to be reached.

Prostate cancer: according to the evidence used in this evaluation, SBRT for the treatment of localized primary prostate tumors does not provide a clear benefit in terms of mortality (assessed at 3, 5, and 8 years) or morbidity (up to a maximum of 5 years) compared to other forms of conventional RT involving a greater number of fractions. It appears that a greater number of patients experience bowel symptoms, pain and decreased quality of life, as well as greater gastrointestinal and genitourinary toxicity at the end of treatment with SBRT than after conventional RT. However, these differences are no longer apparent at later follow-ups and up to 6 years later. The observation reported in one study of a possible second peak of genitourinary toxicity 1 year after SBRT requires further investigation.

SBRT was superior to active surveillance in terms of slowing disease progression in patients with prostate cancer and pelvic lymph node metastases (no evidence was found regarding prostate metastases) but did not provide an advantage in terms of quality of life. In any case, these results should be viewed with caution because they come from a single study in which 20% of the patients in the intervention group received surgery and not SBRT.

Liver cancer: there is insufficient evidence to conclude whether SBRT is better than transarterial chemoembolization (TACE) or surgery in terms of safety and efficacy/effectiveness in patients with primary liver tumors or liver metastases. The studies included were heterogeneous and of moderate quality. Therefore, more studies providing robust evidence (RCT) are needed.

Efficiency: the published studies come from other countries, so to be able to more accurately inform decision-making on the efficiency of SBRT compared to other therapeutic options, there is a need to generate more evidence, ideally in the Spanish context and through studies that minimize possible biases as much as possible.

Justificación y objetivos

El Sistema Europeo de Información del Cáncer (ECIS) estimó que la carga del cáncer aumentó a 2,7 millones de casos nuevos (de todos los tipos, excluido el cáncer de piel sin melanoma) y a 1,3 millones de muertes en 2020, siendo las causas más comunes de muerte por cáncer el de pulmón (20,4 %), seguido del cáncer colorrectal (12,4 %), de mama femenino (7,3 %), de páncreas (7,1 %), de próstata (5,5 %) y de hígado (4,3 %) (1).

La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) ofrece una opción de tratamiento no invasivo con un alto grado de control local con toxicidad manejable en el tratamiento de la mayoría de las localizaciones tumorales en entornos primarios y metastásicos. Dados los niveles más bajos de toxicidad y el alto grado de control local que ofrece la SBRT, hay un creciente interés en su uso. La Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF), dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), priorizó la necesidad de evaluar la seguridad, eficacia/efectividad y eficiencia de la SBRT en cáncer de pulmón y bronquios (a partir de aquí: cáncer de pulmón), próstata e hígado, como alternativa a otras terapias comúnmente utilizadas: cirugía, radioterapia (RT) convencional y, en el caso del cáncer de próstata (PCa), vigilancia activa. Igualmente, se consideró necesario valorar los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales ligados al uso de dicha tecnología. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS) encargó la evaluación a una de sus agencias, concretamente a la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Paralelamente, en mayo del 2021 se publicó un [informe europeo](#) de la Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias EUnetHTA (del inglés, *European Network for Health Technology Assessment*) que abordaba la evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad de la SBRT para el mismo problema de salud y en las mismas poblaciones de pacientes a abordar en el informe RedETS. Con base en tres premisas, se decidió adaptar el informe europeo al contexto español:

- Ambos informes abordaban la evaluación de los dominios de seguridad y eficacia/efectividad para la misma población y problema de salud, y realizaban también una valoración de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales ligados a su uso.
- Cuatro autores del informe europeo pertenecían a AQuAS e iban a participar también en el encargo recibido de la CPAF, lo que presentaba la ventaja de que dichos autores conocían en profundidad el contenido del informe de EUnetHTA.
- La Guía Metodológica de la RedETS contempla la posibilidad de adaptar informes ya existentes, siempre y cuando se confirme la posibilidad de transferibilidad de la información.

La evaluación de la eficiencia, no incluida en el informe europeo por ser un dominio contexto-dependiente, se abordó mediante una revisión sistemática *de novo*.

Objetivos:

El presente informe tiene pues como objetivos:

- Evaluar la seguridad y eficacia/efectividad de la SBRT en cáncer de pulmón y bronquios (específicamente, cáncer de pulmón de células no pequeñas, NSCLC por sus siglas en inglés), próstata e hígado, como alternativa a otras terapias comúnmente utilizadas, adaptando al contexto español un informe europeo de EUnetHTA recientemente publicado.
- Evaluar la eficiencia de esta tecnología, mediante una revisión sistemática *de novo* de la evidencia científica.
- Valorar los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales ligados al uso de esta.

1. Introducción

1.1 Descripción del problema de salud

El problema de salud abordado en el presente informe es el cáncer de pulmón, próstata e hígado en pacientes adultos. La población destinataria en esta evaluación comprende concretamente dos grupos de pacientes: (i) pacientes con un cáncer primario localizado (estadio I o II) de hígado, pulmón o bronquios (a partir de aquí: cáncer de pulmón) o próstata, y (ii) pacientes con enfermedad metastásica de cualquier cáncer, con al menos una metástasis en hígado, pulmón o próstata.

Estimaciones en el ámbito internacional y europeo

Cáncer de pulmón

Con 2,2 millones de nuevos casos de cáncer y 1,8 millones de muertes estimadas en 2020 en el mundo, el cáncer de pulmón es la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en los hombres y ocupa el tercer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad en mujeres. Su incidencia varía de 49,0/11,6 (hombre/mujer) a 33,3/26,8 por cada cien mil personas en Europa del Este y en Europa del Norte, respectivamente. La supervivencia a cinco años de los pacientes con cáncer de pulmón es solo del 10 al 20 % en la mayoría de los países (2).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por su nombre en inglés) es el más común de todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón y representa del 80 al 90 % de estos (3). Se disemina localmente al infiltrarse en las estructuras anatómicas de la pleura, el mediastino, el diafragma y la pared torácica. Las metástasis se producen con mayor frecuencia en los ganglios linfáticos regionales (seguidos del hígado, cerebro, otros de pulmón y huesos) (3). Existen tres tipos principales de NSCLC: el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma (indiferenciado) de células grandes del pulmón.

El diagnóstico inicial de sospecha de carcinoma de pulmón se basa en el examen clínico y la radiografía de tórax, seguida de una fibrobroncoscopia que a menudo implica la evaluación de los ganglios linfáticos regionales mediante ecografía endobronquial o endoscópica (EBUS/EUS). El diagnóstico adicional incluye tomografía computarizada con contraste (CECT) y tomografía por emisión de positrones (PET-CT) corporal para respaldar el diagnóstico y ayudar a determinar el estadio de la enfermedad. Aunque las recomendaciones de terapia dependen del tipo y estadio de cáncer de pulmón, en los estadios iniciales del NSCLC hay que ofrecer cirugía a todos los pacientes con un tumor potencialmente resecable. En pacientes con cáncer de pulmón en estadio I de localización periférica y que no son aptos para la cirugía o que la rechazan, la SBRT es el tratamiento no quirúrgico de elección. En tumores de mayor tamaño o localización central, la RT convencional podría ser preferible.

En personas elegibles con NSCLC en estadio II o III, habría que considerar la quimiorradioterapia concurrente. Todos los pacientes aptos con NSCLC IV deberían recibir terapia sistémica (3–7).

Cáncer de próstata

El PCa es la segunda neoplasia maligna más frecuente (después del cáncer de pulmón) en hombres en todo el mundo, con tasas de incidencia tres veces más altas en los países con rentas altas que en los de renta baja. En Europa, las tasas de incidencia en hombres oscilan entre 83,4 en Europa del Norte y 46,4 en Europa del Este por cada cien mil hombres (2).

El cáncer pequeño de bajo grado, con frecuencia denominado *latente*, es un hallazgo frecuente generalmente caracterizado por un crecimiento local lento, falta de metástasis y un bajo riesgo de progresión. La etiología del PCa sigue siendo en gran parte desconocida y los factores de riesgo bien establecidos son el origen étnico, los factores genéticos y los antecedentes familiares (8,9).

El diagnóstico del PCa se basa en los hallazgos del tacto rectal y el nivel de PSA; sin embargo, se realiza un diagnóstico definitivo basado en una biopsia precedida por una resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI). Aunque no hay acuerdo sobre el beneficio del cribado del PSA ni del umbral a partir del cual conviene realizar una biopsia, concentraciones más altas de PSA indican una mayor probabilidad de un resultado positivo, pero no son un signo definitivo de un PCa. Las opciones para el tratamiento de la enfermedad localizada de bajo riesgo incluyen la vigilancia activa (AS), la prostatectomía radical (RP), la RT (externa o braquiterapia) o la vigilancia pasiva con posterior terapia de privación androgénica (ADT) para la progresión sintomática. Para los hombres

con enfermedad de riesgo intermedio y alto, se recomienda RP o RT con ADT. Después del tratamiento radical, los pacientes deben controlar su nivel sérico de PSA (10,11).

Cáncer de hígado

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el cáncer de hígado más común (~90 % de los casos) (12). Su incidencia ha aumentado en los últimos diez años y varía de 10,6/3,2 (hombre/mujer) en Europa del Sur a 6,7/2,6 en Europa del Este por cada cien mil personas (2).

Puesto que el HCC puede derivar de una cirrosis hepática, que es el resultado de afecciones clínicas frecuentes como la infección por el virus de la hepatitis B o C crónica, el desarrollo y uso de agentes antivirales de acción directa podría, con el tiempo, influir también en disminuir su incidencia, de forma que la carga del HCC para la sociedad en Europa podría disminuir en los próximos años (2).

El diagnóstico de cáncer de hígado se basa en pruebas de laboratorio, estudios de imágenes (es decir, mpMRI o CT de hígado) y biopsia del tumor. En los primeros estadios de la enfermedad, pacientes cuidadosamente seleccionados pueden someterse a un tratamiento curativo que incluye resección quirúrgica, trasplante de hígado o ablación térmica por radiofrecuencia/microondas. Dado el alto riesgo de fallo local después de la ablación térmica, la SBRT y la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) pueden considerarse alternativas. En un estadio intermedio (multinodular) de la enfermedad, la quimioembolización transarterial (TACE) constituye el tratamiento estándar (SOC). En la enfermedad avanzada, el tratamiento puede incluir terapia sistémica (13,14).

Para mayor detalle en relación con la descripción de estos tipos de cánceres, sus factores de riesgo, historia natural, síntomas y carga para el paciente, consecuencias para la sociedad, métodos actuales para su diagnóstico y tratamiento, y descripción de cuántos pacientes constituyen la población diana, dirigimos al lector al informe de EUnetHTA [[Chapter 4](#)].

Estimaciones en el ámbito español

Según los datos de incidencia disponibles en la base de datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (15) y el «Informe de la situación del cáncer en España» del 2015 del Instituto de Salud Carlos III (16), la incidencia de cáncer en España se asemeja a las cifras europeas, con pequeñas variaciones.

Cáncer de pulmón

En España se estima que en 2020 se diagnosticaron un total de 29.638 nuevos casos, 21.847 en hombres y 7.791 en mujeres (15). Los varones españoles tienen tasas altas de cáncer de pulmón, similares a las observadas en países de Europa del Este. En el último periodo, la mayor incidencia se registró en Mallorca y Asturias (86 casos por 100.000), siendo 1,4 veces superior a la observada en La Rioja (62 casos por 100.000). En mujeres, España presentó una tasa inferior a la media de Europa (15,3 frente a 26,1 por 100.000). Las mujeres españolas tienen una incidencia baja de cáncer de pulmón en relación con el conjunto de Europa. Sin embargo, se observa un aumento de la frecuencia de este tumor en las últimas décadas (16).

Cáncer de próstata

En España, el PCa es el tipo de cáncer más diagnosticado (436.500 en Europa en 2012 y 35.126 en España en 2020). En el año 2012, la tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea ligeramente inferior a la media europea (103,4 versus 110,8 por 100.000). La incidencia de cáncer de próstata, muestra una distribución heterogénea en las diferentes zonas de España (15,17). Según los diferentes registros españoles, el País Vasco y la provincia de Girona tienen la mayor incidencia, con más de 110 casos por 100.000 hombres, 1,67 veces superior a la incidencia en Granada (66 casos por 100.000) (16).

Cáncer de hígado

En el contexto de la Unión Europea, España presenta una incidencia de cáncer de hígado de aproximadamente 12 de cada 100.000 hombres y 3,5 de cada 100.000 mujeres, similar a la de Francia, y solo superados por Italia y Grecia. De manera global, España presenta una incidencia de 14,1 y Europa de 11,1 por 100.000 habitantes (17).

Según el informe «Las cifras del cáncer en España 2021» publicado por SEOM, el número total de casos estimados de cáncer de hígado en España para el 2021 fue de 6.590 casos (5.039 varones y 1.551 mujeres) suponiendo el 2,3 % de todos los cánceres y el undécimo por orden de frecuencia en los tumores sólidos. Su incidencia se mantiene estable desde 1993, siendo el séptimo cáncer en incidencia en varones y el decimoquinto en mujeres. La prevalencia, calculada en conjunción con los tumores de la vía biliar, lo sitúa en el decimonoveno para ambos sexos, vigésimo en varones y decimoctavo en mujeres (18).

Por otra parte, según el informe de estimación de número de casos nuevos de cáncer en España en 2020 realizado por REDECAN, el cáncer de próstata en España en el año 2020 se estimó en 35.126 nuevos casos, el cáncer de pulmón en 29.638 nuevos casos y 6.595 nuevos casos en el cáncer de hígado (15).

Por último, hay que tener en cuenta que España ha sido uno de los países más afectados por la pandemia del COVID-19, por lo que los programas de cribado y, por tanto, la detección de diversos tipos de cáncer, han podido verse afectados en el último año.

1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología por estudiar

La SBRT es un tipo de RT, inicialmente definida como RT administrada mediante orientación estereotáctica con altos niveles de precisión para focalizar en objetivos extracraneales (19). Específicamente, se define como un método de RT externa en la que un volumen objetivo claramente definido se trata con alta precisión y exactitud con una dosis de radiación biológicamente alta, en una única o pocas fracciones, con intención curativa local (20).

La SBRT se puede administrar con un sistema robótico o bien basarse en arcos o en campos fijos. La SBRT robótica utiliza un brazo robótico que incorpora un acelerador lineal. El guiado de la radiación se realiza mediante dos imágenes ortogonales que reproducen la colocación del paciente idéntica a la del día de la simulación. En la SBRT basada en arcos (*arc-SBRT*), el acelerador trata al paciente con un número variable de arcos y realiza un tratamiento de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) volumétrica. El guiado de estos tratamientos se realiza habitualmente comparando una imagen de tomografía computarizada (CT) que realiza el propio acelerador (*cone-Beam CT*) y el CT de simulación y realizando un *matching* de los CT que permite hacer los desplazamientos necesarios en el equipo y de forma muy precisa para que la imagen sea idéntica en ambos casos. La SBRT basada en campos fijos (*fixed-gantry SBRT*), puede utilizar campos fijos coplanares o no coplanares en el número que decida el radiofísico. Se puede producir un haz de fluencia inhomogénea gracias a que las multilaminas del colimador pueden moverse en cada campo fijo de tratamiento (es decir, sin moverse el *gantry* del equipo, lo que se conoce como *sliding window*).

Para mayor detalle en relación con la descripción y características técnicas de la SBRT y especificaciones de las distintas marcas comerciales, dirigimos al lector al informe de EUnetHTA [[Chapter 3.2](#)].

SBRT y principales alternativas en las indicaciones objeto de estudio

Cáncer de pulmón

En el NSCLC en estadios tempranos, la población destinada a la SBRT son pacientes con comorbilidades u otras razones de inoperabilidad que presentan un NSCLC en estadio I de localización periférica o aquellos que rechazan la cirugía. La SBRT es el tratamiento de elección para estos pacientes, con tasas de control local (LC) de ~90% a cinco años. Los principales comparadores considerados en este informe para la población de pacientes con NSCLC en estadios iniciales son la RT convencional (para pacientes no operables) y la cirugía y RT convencional (para pacientes operables) (7,21).

En pacientes con metástasis pulmonares de tumores sólidos en los que la cirugía no es apropiada, la SBRT se considera con frecuencia como la segunda mejor opción. Las terapias SOC para estos pacientes y, por tanto, los principales comparadores en el presente análisis, son la cirugía o la RT (22,23).

Cáncer de próstata

Para los pacientes con PCa, la población destinada a SBRT es aquella afectada por PCa localizado para la cual el médico considera la RT hipofraccionada como una opción de RT potencialmente curativa. Las terapias SOC para estos pacientes son la vigilancia activa (AS), la prostatectomía radical, la braquiterapia, la RT externa (EBRT) como la RT de intensidad modulada (IMRT) o conformada tridimensional (3D-CRT), pudiendo estas últimas ser guiadas por imágenes (IGRT) o no, y combinaciones de las anteriores, tales como RT más ADT o linfadenectomía pélvica (10,11,24).

No se encontró evidencia de tumores primarios en cualquier localización a que deriven a enfermedad oligometastásica con al menos una metástasis en próstata, motivo por el cual en el informe de EUnetHTA se modificó el alcance y se incluyeron pacientes con cáncer de próstata primario con metástasis en los ganglios linfáticos regionales. En este caso, la SBRT podría tener el potencial de prevenir la diseminación metastásica adicional y mejorar la supervivencia. Las terapias SOC para estos pacientes y, por tanto, los principales comparadores en el presente análisis, son la cirugía, la RT (esquemas clásicos de irradiación fraccionada, 3D-CRT, IMRT, etc.) y la AS (25,26).

Cáncer de hígado

La SBRT se puede considerar como una alternativa a la ablación del HCC localizado con un alto riesgo de fallo local después de la ablación por radiofrecuencia. Las terapias SOC para estos pacientes y, por tanto, los principales comparadores en el presente análisis, son la resección hepática (RES) y la RT convencional (13).

La SBRT podría usarse para controlar y potencialmente curar las oligometástasis hepáticas en pacientes con enfermedad oligometastásica (al menos una metástasis hepática) que no son candidatos a cirugía. Las terapias SOC para estos pacientes y, por tanto, los principales comparadores en el presente análisis, son la resección quirúrgica, la RT (esquemas clásicos de irradiación fraccionada, 3D-CRT, IMRT, etc.), la quimioembolización transarterial (TACE) y la RT interna selectiva (SIRT) (27,28).

Requerimientos para su uso, estado regulatorio y reembolso

Estimaciones en el ámbito internacional y europeo

Entre los requisitos recomendados recientemente revisados para la calidad del proceso, se requiere un equipo multiprofesional capacitado en RT estereotáctica (incluidos oncólogos de radioterapia, físicos médicos y técnicos superiores de radioterapia) para implementar y aplicar la SBRT (20).

Los requisitos de calidad tecnológica esenciales para la RT estereotáctica incluyen: imágenes para la definición del volumen diana (*target volume*), posicionamiento del paciente y localización del volumen diana; gestión de movimiento; colimación de las direcciones de irradiación y haz; cálculo de dosis; precisión de la unidad de tratamiento, y medidas de aseguramiento de calidad dedicadas (20). Además, dada la alta dosis por fracción y la importancia de la precisión de la focalización, los servicios de SBRT requieren un fuerte compromiso por parte del programa de oncología radioterápica y las instalaciones para proporcionar los recursos adecuados. Tanto el equipo clínico como la administración de la institución deben comprender sus roles y compromisos al respecto antes de implementar los servicios de SBRT (19).

Los sistemas SBRT actualmente disponibles están indicados para planificar el tratamiento y para radiocirugía estereotáctica guiada por imágenes y RT de precisión de lesiones, tumores y afecciones en cualquier parte del cuerpo para las que esté indicado el tratamiento con radiación. Los siguientes sistemas de equipos se pueden utilizar para SBRT y han recibido el marcado de Conformidad Europea (CE): CyberKnife® (Accuray Inc); Trilogy (Varian Medical Systems Inc); TrueBeam (Varian Medical Systems Inc); Edge (Varian Medical Systems Inc); Clinac IX (Varian Medical Systems); Versa HD (Elekta Inc); Infinity (Elekta Inc) and Synergy (Elekta Inc).

Una encuesta a socios de EUnetHTA Work Package 4 Other Technologies realizada en el contexto del informe europeo informó de que el reembolso de la SBRT se suele solicitar en el sector hospitalario (Alemania y Hungría), pero a veces también en el sector de pacientes ambulatorios (Alemania e Italia-Región del Véneto). Algunos también especificaron que el reembolso está dirigido a la SBRT para el tratamiento del cáncer de pulmón y de hígado (Reino Unido), sin necesidad de especificar el órgano a tratar (Italia-Región de Véneto) o caso por caso (Suiza).

Situación en España

En España, la SBRT también está implementada. Cuando el Servicio Oncológico carece de la técnica, se deriva a un centro de referencia en la misma u otra comunidad autónoma, así como a un centro del SNS o privado (29). Existe una variabilidad en el coste de la técnica y modalidad de facturación según la comunidad autónoma, con lo que no es factible establecer un valor de reembolso genérico para la SBRT en España. Por ejemplo, en el caso de la Comunidad de Madrid, la derivación de pacientes a centros privados se realizó durante los años 2012-2014, rigiendo para este fin una resolución del 09/10/2012 del Acuerdo Marco para la selección de proveedores de servicios sanitarios de procedimientos terapéuticos de oncología. En esta resolución también se regulaban los nuevos precios de este Acuerdo Marco (30) y los requisitos técnicos para poder realizar estos procedimientos. El precio por una SBRT oscilaba entre los 3.250 y 4.150 € por procedimiento (la SBRT se cataloga con un nivel E4 con un precio medio de 3.780 € por procedimiento). En dicha resolución no se hace distinción en la localización de la lesión por tratar ni se especifican recomendaciones o restricciones. Por el contrario, el sistema vasco de salud ofrece un listado de tarifas para facturación de servicios sanitarios para el año 2020. En el caso del tratamiento radioterápico, no se especifican tarifas según el nivel de complejidad de la técnica utilizada, sino según la modalidad de radiación (ej. braquiterapia, fonoterapia, etc.). Por tanto, consideran precio igualitario un tratamiento con RT externa 3D y una SBRT. Por otra parte, el documento vasco presenta una serie de limitaciones: (i) describe técnicas de RT actualmente en desuso como la RT superficial y profunda; (ii) establece precios por sesión, con lo que aparecen como más económicos tratamientos hipofraccionados que convencionales a pesar de

tener los primeros una mayor complejidad; (iii) utiliza la escala «radioterapia-gravedad» con las diferentes tarifas, e (iv) incluye la braquiterapia de alta tasa de próstata dentro del ámbito de medicina nuclear (31).

2. Metodología

2.1 Descripción de la metodología de adaptación

El presente informe se ha realizado adaptando el informe europeo de EUnetHTA OTCA25 (32), publicado en el año 2021 y disponible [en la web de EUnetHTA](#). La adaptación consiste en utilizar la información contenida en informes de ETS ya publicados, adoptando aquellas afirmaciones que responden a las cuestiones planteadas por los peticionarios del nuevo informe y adaptando aquellas cuestiones contexto-dependientes al contexto nacional correspondiente (en este caso español). Así, se evita la duplicación del trabajo y se consigue un considerable ahorro de recursos.

Tomando como base el manual metodológico *Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias* de RedETS del año 2016 (33), el cual recoge la metodología de EUnetHTA para la adaptación de informes de ETS, se han seguido las siguientes etapas:

1. Identificación de potenciales informes de ETS que adaptar

El equipo evaluador identificó que el informe europeo EUnetHTA OTCA25 era potencialmente adaptable, ya que se trataba de un informe de evaluación de efectividad comparada. El informe consiste en una revisión sistemática de la literatura científica que incluye cuatro dominios del Health Technology Assessment (HTA) Core Model for rapid Relative Effectiveness Assessment (REA) de EUnetHTA o HTA Core Model (34) (descripción de la tecnología, problema de salud y uso actual de la tecnología; seguridad; eficacia/efectividad), además de una valoración de los propios autores sobre los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales. El informe europeo, sin embargo, no incluye una evaluación de la eficiencia puesto que esta es contexto-dependiente.

2. Evaluación del informe de ETS que adaptar

Una vez identificado el informe que adaptar, se procedió a evaluarlo en términos de pertinencia, fiabilidad y posibilidad de transferencia:

a) *Pertinencia: ¿es la pregunta de investigación del informe lo suficientemente similar a la del informe que se está realizando para garantizar su adaptación?*

El equipo evaluador de AQuAS (CM, EG, MDE) hizo las siguientes consideraciones:

- El informe europeo OTCA25 describía el problema de salud, la tecnología que evaluar y el uso actual de esta, la seguridad y la eficacia/efectividad de forma similar a cómo se debía abordar en el informe RedETS. En el Anexo 1 del presente informe se muestran las preguntas de investigación abordadas en el informe europeo.
- El informe europeo no incluía una evaluación económica ni de costes, por tratarse de un dominio contexto-dependiente, y, por tanto, en el informe RedETS iba a ser necesario realizar una evaluación *de novo* de la eficiencia de la SBRT.
- La pregunta de investigación (población, intervención, comparador, resultados y diseño: PICO-D) y las variables de resultado priorizadas para las dimensiones de seguridad y eficacia/efectividad eran aplicables a las necesidades del SNS, ya que parte del equipo que trabajó en el diseño de la pregunta PICO y en la selección de variables pertenece al contexto español (investigadores de AQuAS, profesionales de la salud y representante de los pacientes).
La valoración de los aspectos organizativos, legales, éticos y sociales del informe europeo, realizada por los autores de este, era similar en cuanto a alcance a la valoración que debía realizarse en el informe RedETS.

b) *Fiabilidad: ¿pueden sus destinatarios confiar en los resultados del informe? Determinada mediante la valoración de la calidad del informe.*

- El informe EUnetHTA OTCA25 se consideró fiable y no se realizó una valoración adicional de su calidad, pues ya había estado sometido a los controles de calidad pertinentes según los estándares de EUnetHTA, que consisten básicamente en el seguimiento de una metodología precisa y estandarizada, así como en la participación de diversos agentes de interés (pacientes, industria, profesionales clínicos) en la fase de definición del alcance del informe o en las fases de revisión externa.

c) *Posibilidad de transferencia de la información obtenida del total o de partes del informe original: ¿se puede aplicar la información recogida en un informe de ETS a otro ámbito?*

- Para valorar la factibilidad de la transferencia de la información del informe europeo al contexto español se contó con un equipo asesor formado por cuatro expertos clínicos en la tecnología que evaluar, concretamente el Dr. José Fermín Pérez-Regadera Gómez, la Dra. Sandra Fernández Alonso, la Dra. Sandra Guardado Gonzales y la Dra. Sara Pedraza Fernández. Este equipo fue seleccionado con base en su experiencia en el uso de la SBRT. Desde la Secretaría de la RedETS se sugirió en primera instancia contactar con el Dr. Pérez-Regadera, quien a su vez sugirió completar el equipo con las Dras. Fernández Alonso, Guardado Gonzales y Pedraza Fernández. El equipo evaluador de AQuAS (CM, EG, MDE) valoró y aceptó estas sugerencias.
- Metodológicamente, se utilizó la herramienta de EUnetHTA para adaptar informes de ETS (recogida en el Anexo XVI de la Guía de RedETS 2016 (33)). Previamente al inicio de las tareas de los asesores clínicos en el informe RedETS, el equipo evaluador de AQuAS organizó una reunión telemática con el equipo asesor para informarles de la metodología que iba a seguirse para adaptar el informe europeo, aportar explicaciones sobre cómo debían realizar la valoración de posibilidad de transferencia de la información, establecer un calendario de trabajo y resolver dudas. Posteriormente a la reunión, se compartió el informe europeo con los asesores y se facilitaron documentos en los cuales se recordaban y concretaban las instrucciones para realizar las distintas valoraciones.
- En relación con los dominios «uso de la tecnología», «seguridad» y «eficacia/efectividad», el equipo asesor respondió de forma consensuada a las preguntas del apartado «Valoración de la posibilidad de transferencia de la información» provenientes del Anexo XVI de la Guía de RedETS 2016 (33) y mostradas en el Anexo 2 del presente informe.
- Dado que la Guía de RedETS no contiene un apartado específico para valorar la posibilidad de transferencia de la información relativa a los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales, tal posibilidad de transferencia se confirmó revisando las valoraciones presentadas en el informe de EUnetHTA relativas a estos dominios y se contextualizaron a la situación de España en caso necesario.

3. *Traducción al español, suplementación con información adicional y revisión sistemática de novo de la evidencia científica sobre eficiencia.*

La información del informe europeo que se consideró transferible al contexto español se tradujo y se incorporó a la plantilla de informe RedETS. Las valoraciones e información aportadas por el equipo asesor se incorporaron al informe (para asegurar una mejor contextualización de la tecnología a estudio a nuestro ámbito), bien en los apartados de descripción del problema de salud y descripción de la tecnología (bajo el título de «situación en España») o bien en la discusión.

Los resultados de la revisión sistemática *de novo* de los estudios económicos también fueron valorados por los asesores clínicos en términos de aplicabilidad al contexto español. Se les facilitó un listado de preguntas (Anexo 3) para facilitar y guiar el proceso de valoración de los resultados.

La estructura final del presente informe en cuanto a los nueve dominios evaluados, así como la procedencia de la información incluida para cada dominio, se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Estructura del informe y procedencia de la información incluida para cada dominio

Dominio	Procedencia de la información	Apartado en el informe RedETS
Descripción del problema de salud	Adopción del informe EUnetHTA	Apartado 1.1 en la introducción
	Valoración y aporte de información adicional por parte de los asesores	Apartado 1.1 en la introducción
Descripción y características técnicas de la tecnología	Adopción del informe EUnetHTA	Apartado 1.2 en la introducción
	Valoración y aporte de información adicional por parte de los asesores (concretamente sobre: Requerimientos para el uso de la tecnología, estado regulatorio y reembolso)	Apartado 1.2 en la introducción
Seguridad y eficacia/efectividad	Adopción del informe EUnetHTA (revisión sistemática)	Apartado 3 en los resultados y Apartado 5.2 en la discusión
	Valoración y aporte de información adicional por parte de los asesores	Apartado 5.2 en la discusión
Aspectos económicos	Revisión sistemática <i>de novo</i>	Apartado 4.1 en las consideraciones de implementación
	Valoración y aporte de información adicional por parte de los asesores	Apartado 5.3 en la discusión
Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales	Adopción del informe EUnetHTA	Apartados 4.2 y 4.3 en las consideraciones de implementación
	Valoración y aporte de información adicional por parte de los asesores	Apartado 5.3 en la discusión

A lo largo del presente informe, se han mantenido las abreviaturas utilizadas en el informe europeo OTCA 25, las cuales provienen de los términos en inglés. Las referencias bibliográficas, referencias a tablas, anexos o capítulos que dirigen al informe europeo se indican entre corchetes «[]» y en inglés [Table, Chapter, Appendix]. Las referencias bibliográficas y referencias a tablas, anexos, o apartados del presente informe se indican entre paréntesis «()».

2.2 Descripción de la tecnología y problema de salud

Búsqueda de información

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios primarios que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos para evaluar los dominios de seguridad y eficacia/efectividad. Se utilizaron términos de búsqueda (tanto MeSH como de texto libre) relacionados con SBRT y SABR en combinación con términos relacionados con cáncer de pulmón, próstata e hígado. Se consultaron las bases de datos Cochrane Library (Wiley), Embase (OVID) y Medline (PubMed), y se restringió la búsqueda a estudios disponibles en inglés, español o polaco, y publicados a partir del 1 de enero de 2015. Igualmente, se revisó el listado de referencias de todos los artículos incluidos para recuperar potenciales estudios de interés que no se hubieran encontrado a través de la búsqueda bibliográfica.

Para mayor detalle, y para información acerca de la búsqueda efectuada para cubrir los dominios de Descripción del problema de salud y Descripción y características de la tecnología a estudiar, se remite al lector al informe europeo [[Chapter 2.3](#)].

Valoración de la calidad de la evidencia

No se utilizó ninguna herramienta de evaluación de calidad para los dominios de Descripción y características técnicas de la tecnología y Problema de salud y uso actual de la tecnología, pero la información se validó comparando y contrastando información de múltiples fuentes (fabricantes, búsquedas bibliográficas, páginas web oficiales y búsquedas generales en Internet). La información se sintetizó de manera descriptiva.

2.3 Evaluación de la seguridad y eficacia/efectividad

Criterios de selección de los estudios

A continuación, se describe de forma resumida la pregunta de investigación en formato PICO-D. Para mayor detalle, se dirige al lector a la tabla no resumida del informe europeo [[Chapter 1](#)].

Tabla 2. Criterios de selección de los estudios

Descripción	Alcance del proyecto
Población	<p>Pacientes adultos (≥ 18 años) con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia maligna de bronquios y pulmón (NSCLC); <ul style="list-style-type: none"> ○ [LUN.M] Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en bronquios y pulmones: <ul style="list-style-type: none"> - Clasificación internacional de enfermedades, décima edición (ICD-10): C78.0. ○ [LUN.P] Cánceres primarios localizados (estadio I-II) ubicados en bronquios y pulmones: <ul style="list-style-type: none"> - ICD-10: C34. - Los cánceres de localización mesotelial, pleural o mediastina no cualifican para SBRT debido al alto riesgo de complicaciones y, por lo tanto, no se consideran para evaluación. - Excluidos: estadio III^a. • PCa en dos subgrupos: <ul style="list-style-type: none"> ○ [PRO.M] Tumores en cualquier ubicación con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en la próstata^b: <ul style="list-style-type: none"> - ICD-10: C61. ○ [PRO.P] Cánceres primarios localizados (estadio I-II) ubicados en la próstata: <ul style="list-style-type: none"> - ICD-10: C61. - Excluidos: estadio III^a. • Cáncer de hígado en dos subgrupos: <ul style="list-style-type: none"> ○ [LIV.M] Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el hígado: <ul style="list-style-type: none"> - ICD-10: C22.9, C78.7. ○ [LIV.P] Cánceres primarios localizados (carcinoma hepatocelular en estadio I o II) ubicados en el hígado: <ul style="list-style-type: none"> - ICD-10: C22. - Excluidos: estadio III^a. <p>^a Por el mayor volumen a irradiar con dosis altas, no solo en el ámbito local por mayor extensión de la enfermedad, sino también por el mayor riesgo de afectación ganglionar que en algunos casos se debería incluir como volumen blanco.</p> <p>^b Debido a la ausencia de evidencia en relación con metástasis en próstata y su tratamiento con SBRT, en el informe europeo se modificó el alcance del informe y se abordó el uso de la SBRT para el tratamiento de oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata.</p>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Resección tumoral mediante radioterapia corporal estereotáctica ablativa (SABR)/SBRT: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aplicada como monoterapia (en cualquier momento) ○ Combinada con: <ul style="list-style-type: none"> - ADT (solo PCa) - EBRT - IMRT - Terapia de arco volumétrico modulado (VMAT) - 3D-CRT - TACE (si proporciona información relevante) - IGRT • No se considera si la SBRT se combinó con las siguientes intervenciones farmacológicas: quimioterapia, anticuerpos monoclonales o inmunoterapia. • Intervenciones excluidas: radiocirugía estereotáctica espinal (SSRS)

Descripción	Alcance del proyecto
	<ul style="list-style-type: none"> • Características SBRT: <ul style="list-style-type: none"> ○ SBRT entendida como esquemas de una a siete fracciones, no siendo motivo de exclusión otros esquemas, siempre y cuando estos se declaren como SBRT en el estudio. ○ Ejemplo de definición de riesgo quirúrgico: «alto riesgo» en el pulmón significa poder tolerar la resección sublobar, pero no la lobectomía. ○ No se consideraron simuladores. ○ No se incluyeron los efectos de los dispositivos complementarios. • Términos MeSH e ID únicos; Radiocirugía, D016634: <ul style="list-style-type: none"> - Términos de entrada: radioterapia corporal estereotáctica, radioterapia, coporal estereotáctica, radioterapias coporales estereotácticas. • Fabricantes: ejemplos de posibles tecnologías con marcado CE que permiten SBRT: aceleradores, como Tomotherapy, Varian Trilogy, Varian Unique, Varian ix, Varian True Beam, Varian Edge, Elekta Synergy-S, Elekta Axesse, Elekta Infinity, Elekta Versa HD o CyberKnife.
Comparación	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se consideraron las terapias SOC para comparaciones directas en cada subgrupo de población mediante el siguiente esquema: <ul style="list-style-type: none"> ○ RT como: <ul style="list-style-type: none"> - Convencional/estándar (cualquier RT entre ocho y cualquier número de fracciones) - 3D-CRT - IMRT - VMAT - TACE (solo cáncer de hígado) ○ Cirugía ○ Cirugía + RT convencional ○ AS (PCa) • No consideradas como comparadores, por no ser valoradas como objeto de interés por el grupo elaborador del protocolo del informe europeo: <ul style="list-style-type: none"> ○ «Intervenciones farmacológicas» ○ «Otras intervenciones no farmacológicas», como: <ul style="list-style-type: none"> - Ablación por radiofrecuencia - Ablación por microondas - Electroporación irreversible - Ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) ○ Braquiterapia ○ RT intraoperatoria
Resultados	<p>Relacionados con seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [LUN.M]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Complicaciones quirúrgicas mayores (presencia o ausencia de evento de grado >2). ○ Complicaciones importantes de la terapia sistémica: presencia o ausencia de complicaciones según los <i>Criterios de terminología común para eventos adversos</i> del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. (CTCAE) v4 de grado >2. ○ Toxicidad aguda urinaria y digestiva según criterios de toxicidad según los <i>Criterios de toxicidad</i> del Grupo de Radioterapia Oncológica, Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, y <i>Criterios comunes de terminología para eventos adversos</i> (RTOG-EORTC/CTCAE) antes del tratamiento como resultados de eficacia/efectividad. • [LUN.P]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Complicaciones importantes de la terapia sistémica: presencia o ausencia de complicaciones CTCAE v4 de grado >2. ○ Toxicidad aguda urinaria y digestiva (escalas RTOG-EORTC/CTCAE) antes del tratamiento como resultados de eficacia/efectividad. • [PRO.M]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Toxicidad aguda urinaria y digestiva (escalas RTOG-EORTC/CTCAE) antes del tratamiento como resultados de eficacia/efectividad. • [PRO.P]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Complicaciones quirúrgicas mayores (presencia o ausencia de EA de grado >2). ○ Toxicidad urinaria y digestiva aguda (escalas RTOG-EORTC/CTCAE). ○ Toxicidad urinaria y digestiva tardía (escalas RTOG-EORTC/CTCAE). • [LIV.M]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Número y porcentaje de pacientes que presentan toxicidades de grado 4. ○ Número y porcentaje de pacientes con toxicidad aguda. ○ Toxicidad urinaria y digestiva aguda (escalas RTOG-EORTC/CTCAE). • [LIV.P]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Número y porcentaje de pacientes que presentan toxicidades de grado 4. ○ Toxicidad urinaria y digestiva aguda (escalas RTOG-EORTC/CTCAE).

Descripción	Alcance del proyecto
	<p>Relacionados con efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [LUN.M]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalidad asociada al tratamiento (supervivencia). ○ QoL (forma abreviada del Estudio de Resultados Médicos [SF-36]/EPIC). ○ Cuestionario EORTC para estimar dificultades respiratorias. ○ Disnea. • [LUN.P]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia libre de enfermedad. ○ Supervivencia global (<i>overall survival</i>, OS) en pacientes con tumores pulmonares primarios (estadio I). ○ Mortalidad asociada al tratamiento (supervivencia). ○ QoL (SF-36/EPIC). ○ Cuestionario EORTC para estimar dificultades respiratorias. ○ Disnea. ○ Cambios en una escala de dolor. • [PRO.M]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia global a tres años. ○ Control local de enfermedades*. ○ Necesidad de tratamiento de último recurso. ○ Mortalidad asociada al tratamiento (supervivencia). ○ Número y porcentaje de pacientes con LC. ○ QoL (SF-36/EPIC). ○ Porcentaje de pacientes con ADT por recurrencia. ○ Cambio en el cuestionario QoL EPIC. ○ Síntomas urinarios o intestinales (cuestionario EPIC-26 o por separado). ○ Incontinencia fecal. • [PRO.P]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia global a diez años. ○ Control local de enfermedades*. ○ Recurrencia/metástasis de enfermedad distante. ○ Mortalidad asociada al tratamiento (supervivencia). ○ Número y porcentaje de pacientes con LC. ○ Control bioquímico (supervivencia libre de recurrencia bioquímica)*. ○ QoL (SF-36/EPIC). ○ Porcentaje de pacientes con ADT por recurrencia. ○ Cambio en el cuestionario QoL EPIC. ○ Síntomas urinarios o intestinales (cuestionario EPIC-26 o por separado). ○ Cambios en una escala de dolor. • [LIV.M] <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia global a cinco años. ○ Mortalidad asociada al tratamiento (supervivencia). ○ Número y porcentaje de pacientes con LC. ○ QoL (SF-36/EPIC). • [LIV.P]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Número y porcentaje de pacientes con respuesta tumoral*. ○ Mortalidad asociada al tratamiento (supervivencia). ○ Número y porcentaje de pacientes con LC. ○ QoL (SF-36/EPIC). ○ Cambios en una escala de dolor.
<p>Diseño del estudio</p>	<p>Seguridad y eficacia/efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ensayos controlados prospectivos aleatorizados o estudios de cohortes prospectivos comparativos no aleatorizados o pareamiento emparejado/base de datos/puntaje de propensión con al menos cuarenta pacientes (veinte por grupo). • Al menos dos años de seguimiento. Si no se encontraron datos con seguimientos de más de dos años, se incluyeron los estudios con un seguimiento más corto después de hablarlo con el equipo evaluador. • Criterios de exclusión: estudios de dosis de fase preliminar o estudios denominados <i>Fase I</i> en la literatura.

Descripción	Alcance del proyecto
	<ul style="list-style-type: none"> Los estudios en marcha no se incluyeron en la evaluación, pero se recogieron en un listado para facilitar un posterior seguimiento de estos.
Fecha de publicación	2015-2020
Idioma	Español, inglés

Estrategia de la búsqueda y selección de estudios

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática en la Cochrane Library (Wiley), Embase (OVID) y Medline (PubMed) desde enero del 2015 hasta el 31 de julio del 2020. Se incluyen tablas detalladas de la estrategia de búsqueda en el del informe europeo [[Appendix 1](#)]. También se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de estudios relevantes para recuperar los estudios publicados que la búsqueda podría haber pasado por alto.

Se examinaron de forma independiente los títulos y los resúmenes, de conformidad con los criterios de inclusión predefinidos. Se leyó el texto completo de los artículos potencialmente relevantes y se incluyeron o excluyeron estudios con base en cuestiones de alcance.

Extracción de los datos y síntesis de la evidencia

Los datos fueron extraídos por dos autores del informe EUnetHTA (en el caso del PCa y cáncer de hígado) y por dos coautores de este (en el caso del cáncer de pulmón). Las discrepancias entre autores y coautores en relación con los datos se resolvieron mediante debate hasta alcanzar un consenso.

Los datos se recogieron en tablas de evidencia sobre las características principales de estudios incluidos para cada subpoblación [[Tables 2.1., 2.2., 2.3. informe EUnetHTA](#)], estudios excluidos [[Table A1](#)], características detalladas de los estudios incluidos [[Tables A3, A4](#)], características de las intervenciones [[Table A6](#)], características basales de la población de cada estudio incluido [[Tables A7-A9](#)] y resumen de desenlaces [[Tables A11, A12](#)].

No fue metodológicamente posible agrupar los datos de los estudios incluidos para elaborar un metaanálisis debido a la heterogeneidad entre ensayos en cuanto a características de la población, tamaño del tumor, tratamientos anteriores a SBRT, concomitantes con ella y posteriores a ella, y resultados, entre otros parámetros. En consecuencia, se aportó una síntesis narrativa de los datos utilizando estadísticas descriptivas para resumir las medidas cuantitativas.

Valoración de la calidad de la evidencia

El riesgo de sesgo en cuanto al estudio y al resultado en el caso de ensayos controlados aleatorios (RCT) se realizó siguiendo las indicaciones de la guía de EUnetHTA (35). En los estudios no aleatorizados, el riesgo de sesgo en cuanto al resultado se analizó de conformidad con ROBINS-I (36), un instrumento recomendado por la guía EUnetHTA sobre validez interna de estudios no aleatorizados (37).

2.4 Evaluación de los aspectos económicos

Los aspectos económicos se abordaron mediante una revisión sistemática *de novo* de la literatura científica, ya que el informe europeo no abordaba este dominio por ser un dominio contexto-dependiente. El grupo asesor valoró los resultados de la evaluación realizada por AQUAS y dicha valoración se tuvo en cuenta en la discusión.

Criterios de selección de los estudios

Los criterios fueron los mismos que para los dominios de seguridad y eficacia/efectividad en lo que respecta a la población, intervención y comparación (ver tabla 2, sección 2.3). El desenlace de interés fue el coste-efectividad, razón de coste-efectividad incremental (ICER) o costes y efectividad de las alternativas evaluadas. Los diseños por incluir fueron evaluaciones económicas completas reportando coste-efectividad de la SBRT y de al menos uno

de sus comparadores. Se excluyeron evaluaciones económicas parciales, análisis de impacto presupuestario, protocolos de estudios sin resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión y editoriales.

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

En abril del 2021, se realizó, por parte del documentalista de AQuAS, una búsqueda sistemática de documentos publicados entre el 2015 y abril del 2021, abarcando de esta manera el mismo periodo de búsqueda que para el informe de EUnetHTA, así como el periodo transcurrido entre su publicación y la nueva búsqueda (abril 2021). Se consultaron diversas bases de datos electrónicas (Pubmed, HTA database, Tripdatabase y Scopus), adaptando las estrategias de búsqueda al lenguaje de cada una de ellas (véase Anexo 4). Las referencias encontradas fueron exportadas al programa de gestión de referencias bibliográficas Mendeley y posteriormente a un documento Excel, desde el cual se realizó el cribado de referencias.

Dos revisoras (CM y EG, autoras del presente informe y del informe europeo) seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por ambas revisoras a texto completo y se clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Las dos revisoras contrastaron sus opiniones y, cuando hubo dudas o discrepancias, estas se resolvieron mediante consenso. Los acuerdos quedaron documentados.

Extracción de los datos y síntesis de la evidencia

Las revisoras (CM y EG) se repartieron los estudios para la extracción de los datos y posteriormente se los intercambiaron para revisar que los datos extraídos fueran correctos y completos. Cuando hubo desacuerdo se resolvió mediante discusión y consenso. Los acuerdos quedaron documentados. Los datos extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (primer autor, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio), diseño y metodología, resultados del estudio (perspectiva, horizonte temporal, coste-efectividad, razón de coste-efectividad incremental (ICER), análisis de sensibilidad) y calidad. Estos datos se recogieron en tablas de evidencia elaboradas en formato Excel diseñadas *ad hoc* y después se resumieron a través de una síntesis narrativa de los estudios incluidos.

Valoración de la calidad de la evidencia

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisoras (CM y EG) utilizando las Fichas de Lectura Crítica de evaluaciones económicas de Osteba (FLC v3.0) (38). Cuando hubo desacuerdo se resolvió mediante discusión y consenso. Los acuerdos quedaron documentados.

2.5 Evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales

En el informe de EUnetHTA, la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales consistió en la respuesta, por parte del equipo autor, al listado de preguntas relativas a estos dominios provenientes del Core Model de EUnetHTA (34). Este listado (*checklist*) se muestra en el Anexo 5 del presente informe.

Para la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales en el presente informe, el equipo asesor valoró si, considerando el contexto español, estaban de acuerdo o en desacuerdo con la información presentadas en el informe europeo. En caso necesario, aportaron información o matices adicionales que se han incorporado a la discusión del presente informe.

2.6 Participación de pacientes

Durante la fase de elaboración del protocolo del informe europeo EUnetHTA OTCA25, y para la determinación de su alcance, se consideró relevante la aportación de la perspectiva del paciente, a través de un representante de pacientes, para tener en cuenta su experiencia al vivir con la enfermedad y su conocimiento y experiencia con la tecnología evaluada. Para ello, se contactó con el Grupo de Pacientes con Cáncer Español (GEPAC) a través de la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) España. AQuAS realizó una entrevista

presencial semiestructurada de una hora de duración con la presidenta y fundadora de GEPAC, la Sra. Begoña Barragán, quien actuó como representante de pacientes.

La entrevista se basó en la versión española del formulario de HTA Internacional (HTAi) específico para evaluar intervenciones no farmacológicas [30] [[Appendix 1](#) del informe EUnetHTA]. No se utilizó ningún método formal de análisis de datos, dada la estructura simple de la entrevista ni se requirió aprobación ética. En la misma sesión, la representante de pacientes priorizó las variables de resultado, cuyos resultados se incorporaron a las puntuaciones dadas por los expertos para construir una lista de variables de resultado preliminar.

3. Resultados

Para guiar al lector se recuerda que, tal y como se ha explicado en el apartado 2.1 de la sección de metodología, a lo largo del presente informe se han las abreviaturas utilizadas en el informe europeo OTCA 25, las cuales provienen de los términos en inglés. Las menciones a tablas, anexos o capítulos que dirigen al informe europeo se indican entre corchetes «[]» y en inglés [Table, Chapter, Appendix]. En cambio, las menciones a tablas, anexos o apartados propios del presente informe se indican entre paréntesis «()».

Igualmente, las referencias bibliográficas provenientes del informe europeo se indican entre corchetes «[]» a lo largo del presente informe y no se listan en el apartado de referencias, mientras que las referencias propias del presente informe se indican entre paréntesis «()» y se listan en el apartado de referencias.

3.1 Descripción de la evidencia disponible sobre seguridad y eficacia/efectividad

Resultados de la búsqueda

En el Anexo 6 (Anexos 6.1 a 6.6) se recogen los seis diagramas de flujo PRISMA para la selección de estudios de cada una de las seis subpoblaciones de interés.

Cáncer de pulmón

Cáncer primario de pulmón localizado (estadio I o II)

Mediante la búsqueda bibliográfica relativa a la subpoblación Lun.P se recuperaron 1.241 referencias (Anexo 6.1). No se identificaron referencias adicionales mediante la búsqueda de estudios completados en registros de estudios clínicos. Después de eliminar duplicados, quedaron 1.205 referencias para cribar. Tres investigadores y coautores del equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Sistema Tarifario de Polonia (AOTMiT) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes de acuerdo con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se cribaron un total de cincuenta y seis artículos para su examen a texto completo. De estos, treinta y cinco artículos fueron excluidos por los siguientes motivos: no versaban sobre el tumor de interés ($n = 12$); otro diseño de estudio ($n = 16$); otro comparador ($n = 5$), o no reportaban ninguno de los desenlaces de interés ($n = 2$). Esto dejó veintiún artículos que cumplían con los criterios de inclusión. De estos veintiún artículos, dos eran estudios aleatorizados y multicéntricos, mientras que los otros diecinueve eran estudios retrospectivos con análisis de pareamiento por puntuación de propensión (PSM). Se proporcionan más detalles de los estudios en el informe europeo [[Table 2.1](#)].

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el pulmón

Mediante la búsqueda bibliográfica relativa a la subpoblación Lun.M, se recuperaron 1.138 referencias (Anexo 6.2). No se identificaron referencias adicionales mediante la búsqueda de estudios completados en registros de estudios clínicos. Después de eliminar duplicados, quedaron 1.114 referencias para cribar. Tres investigadores del equipo AOTMiT (coautor) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes de acuerdo con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se cribaron un total de veintiún artículos a texto completo. De estos, diecinueve artículos fueron excluidos por los siguientes motivos: no versaban sobre el tumor de interés ($n = 8$); otro diseño de estudio ($n = 7$); otro comparador ($n = 1$); no reportaban ninguno de los desenlaces de interés ($n = 2$), protocolo de estudio ($n = 1$). Esto dejó dos artículos que cumplían con los criterios de inclusión. Estos dos artículos se referían al mismo ensayo clínico (SABR-COMET), pero contenían datos complementarios, por lo que ambos se incluyeron en la evaluación. Se proporcionan más detalles de los estudios en el informe europeo [[Table 2.1](#)].

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata primario localizado

Mediante la búsqueda bibliográfica relativa a la subpoblación Pro.P, se recuperaron 506 referencias (Anexo 6.3). Se identificaron dos referencias adicionales mediante la búsqueda de estudios completados en registros de estudios clínicos. Después de eliminar duplicados, quedaron 322 referencias para cribar. Dos investigadoras del equipo AQuAS (CM, EG) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes de acuerdo con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se cribaron un total de cuarenta y cinco artículos a texto completo. Cuarenta y un artículos fueron excluidos por los siguientes motivos: idioma distinto del inglés, español o polaco ($n = 2$); resumen de conferencia ($n = 10$); ensayo en curso ($n = 13$); estudio suspendido ($n = 1$); no versaban sobre el tumor de interés ($n = 9$); otro diseño ($n = 5$), y el artículo describía únicamente el protocolo de un estudio en curso ($n = 1$).

Las búsquedas manuales de la lista de referencias de los estudios incluidos permitieron identificar dos estudios relevantes adicionales. Esto dejó seis artículos que cumplían con los criterios de inclusión. De estos seis artículos, tres correspondían a dos ensayos distintos de fase III aleatorizados y multicéntricos, mientras que los otros tres reportaban los resultados de estudios retrospectivos con análisis de PSM. Los dos artículos del mismo RCT (estudio HYPO-RT-PC) contenían datos complementarios y, por tanto, se incluyeron en la evaluación. Se proporcionan más detalles de los estudios en el informe europeo [[Table 2.2](#)].

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares

Mediante la búsqueda bibliográfica relativa a la subpoblación Pro.M, se recuperaron 278 referencias (Anexo 6.4). No se identificaron referencias adicionales a través de otras fuentes. Después de eliminar duplicados, quedaron 249 referencias para cribar. Dos investigadoras del equipo AQuAS (CM, EG) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes de acuerdo con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se cribaron un total de veintiséis artículos a texto completo. Veinticinco artículos fueron excluidos por los siguientes motivos: idioma distinto del inglés, español, polaco ($n = 1$); resumen de conferencia ($n = 1$); estudio no centrado en metástasis en próstata o ganglios linfáticos regionales ($n = 17$); estudio sobre cáncer de próstata primario ($n = 2$); ensayo clínico en curso ($n = 3$), ensayo clínico suspendido ($n = 1$). Se proporcionan más detalles de los estudios en el informe europeo [[Table 2.2](#)].

Cáncer de hígado

Cáncer de hígado primario localizado

Mediante la búsqueda bibliográfica relativa a la subpoblación Liv.P, se recuperaron 339 referencias (Anexo 6.5). Se identificaron dos referencias adicionales mediante la búsqueda en registros de estudios clínicos. Después de eliminar duplicados, quedaron 251 referencias para cribar. Dos investigadoras del equipo AQuAS (CM, EG) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes de acuerdo con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se cribaron un total de veintidós artículos a texto completo. Cuatro artículos cumplían con los criterios de inclusión y eran estudios comparativos no aleatorizados. Dieciocho artículos fueron excluidos por los siguientes motivos: resumen de la conferencia ($n = 5$), estudio clínico no completado ($n = 8$), otro diseño ($n = 4$) y falta de comparador ($n = 1$). La búsqueda manual de la lista de referencias de los estudios incluidos permitió identificar un estudio relevante adicional. También se realizó una búsqueda manual en la bibliografía indicada en los manuales de los fabricantes, se recuperó un estudio publicado, también comparativo y no aleatorizado. Por tanto, en total se incluyeron seis estudios en la síntesis cualitativa. Se proporcionan más detalles de los estudios en el informe europeo [[Table 2.3](#)].

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el hígado

Mediante la búsqueda bibliográfica relativa a la subpoblación Liv.M, se recuperaron 399 referencias (Anexo 6.6). No se identificaron referencias adicionales mediante la búsqueda en registros de estudios clínicos. Después de eliminar duplicados, quedaron 260 referencias para cribar. Dos investigadoras del equipo AQuAS (CM, EG) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes de acuerdo con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se seleccionaron cuatro artículos para cribar a texto completo. De estos, uno se incluyó en la evaluación mientras que los otros tres se excluyeron por los siguientes motivos: idioma distinto al inglés, español o polaco ($n = 1$), estudio clínico no completado ($n = 1$) y falta de comparador ($n = 1$).

Ni las búsquedas manuales de la lista de referencias del estudio incluido, ni una búsqueda manual en la bibliografía indicada en el manual del fabricante, permitieron identificar estudios relevantes adicionales.

Estudios excluidos

En todas las subpoblaciones, se excluyeron los siguientes tipos de publicación: informes de casos, cartas, presentaciones de congresos y editoriales. Además, cuando la misma institución había publicado estudios secuenciales, se eligió el estudio con el mayor número de casos o con el horizonte temporal más largo para evitar solapamientos. Se proporcionan más detalles de los estudios en el informe europeo [Table 2.3]. En el informe europeo se listan los estudios excluidos, con su principal motivo de exclusión [Table A1].

Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Cáncer de pulmón

Cáncer primario de pulmón localizado (estadio I o II)

La búsqueda sistemática de la literatura identificó un total de veintiuna referencias que cumplieran con los criterios de elegibilidad para el cáncer de pulmón primario localizado: dos RCT (estudio SPACE y estudio CHISEL) [31, 32] y diecinueve estudios comparativos retrospectivos no aleatorizados con PSM [33–51]. En los dos RCT y en un estudio retrospectivo [31, 32, 41], la SBRT se comparaba con la RT convencional, mientras que en dieciocho estudios retrospectivos el comparador fue la cirugía. Nueve estudios informaron sobre los resultados de efectividad y seguridad [31, 32, 35, 37, 38, 44, 48, 49, 51] y doce solo sobre efectividad [33, 34, 36, 39–43, 45–47, 50]. La calidad de la evidencia era baja tanto en el ensayo SPACE [32] (alto riesgo de sesgo debido a falta de información sobre la aleatorización, falta de cegamiento, cambios en el diseño del estudio y los supuestos estadísticos) como en el CHISEL [31] (alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento). Los estudios con PSM tenían un alto riesgo de sesgo debido a la selección subjetiva de los participantes.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el pulmón

La búsqueda sistemática identificó dos referencias relativas a un RCT que cumplía con los criterios de elegibilidad para tumores metastásicos en los pulmones y comparaba la SBRT con la RT convencional. Estas publicaciones [52, 53] reportaron resultados de seguridad y eficacia/efectividad. A pesar del diseño metodológicamente sólido del ensayo, la calidad de la evidencia se consideró baja debido al alto riesgo de sesgo y a la heterogeneidad de la población (diferente histología y ubicación de las metástasis, y diversos tratamientos durante el periodo de seguimiento).

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata primario localizado

Un total de seis referencias cumplieron con los criterios de elegibilidad para PCa primario localizado: tres correspondían a dos ensayos diferentes de fase III, abiertos, aleatorizados y multicéntricos [54–56]. Los estudios restantes eran estudios comparativos retrospectivos, no aleatorizados, con análisis de PSM [57–59]. Cuatro ensayos reportaron resultados de efectividad y seguridad [54, 55, 57, 59] y uno solo reportó resultados de efectividad [56, 58]. En todos los estudios, la SBRT fue la intervención estudiada; en un caso se denominó RT por ultrahipofraccionamiento (UHFRT). Los comparadores fueron la RT y la IMRT convencionales o moderadamente hipofraccionadas. Ningún estudio comparó la SBRT con la cirugía. La calidad de los estudios era moderada: en el caso de los RCT, no hubo cegamiento ni de pacientes ni de médicos, lo que aumentó el riesgo de sesgo de los desenlaces no objetivos; en el caso de los estudios no aleatorizados, no siempre fue posible valorar adecuadamente el riesgo de sesgo debido a limitaciones en la información aportada en la publicación.

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares

Se incluyó un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de fase II, que comparaba la terapia dirigida contra metástasis frente a vigilancia en pacientes con tumores de próstata con recurrencia bioquímica después del tratamiento con intención curativa del tumor primario, con tres o menos lesiones metastásicas extracraniales que podían incluir metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos [60]. La terapia dirigida contra metástasis consistió en

cirugía o SBRT y la vigilancia se definió como examen clínico y medida del PSA cada tres meses. El estudio informaba sobre los resultados de efectividad y seguridad de la SBRT o cirugía en comparación con la AS. Sin embargo, la calidad de la evidencia era baja para los propósitos de la presente evaluación debido a que no había cegamiento, la muestra era pequeña y el grupo de intervención incluyó no solo a pacientes tratados con SBRT, sino también a pacientes sometidos a cirugía.

Cáncer de hígado

Cáncer de hígado primario localizado

Un total de seis estudios cumplían con los criterios de elegibilidad para el cáncer de hígado primario localizado. Todos eran estudios no aleatorizados retrospectivos, cinco de los cuales equilibraban los factores confusores mediante un análisis de PSM [61-65] y otro mediante un análisis por probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW) [66]. Tres ensayos reportaban resultados de efectividad y seguridad [64-66], y los otros tres solo reportaban resultados de efectividad [61-63]. Los comparadores estudiados fueron la resección y la TACE. Aunque los estudios realizaron PSM o IPTW para reducir el riesgo de sesgo por factores confusores, se consideró que el riesgo de sesgo no podía evitarse por completo y por lo tanto la calidad de los estudios se consideró moderada.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el hígado

Solo un estudio cumplía con los criterios de elegibilidad para los tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en hígado. Este era un estudio prospectivo de fase II [67] que reportó solo resultados de efectividad de la SBRT en comparación con la IMRT. La calidad de la evidencia era baja debido a un potencial riesgo de sesgo por posibles factores de confusión y riesgo de sesgo en la selección de los participantes, puesto que los participantes fueron asignados a los grupos de tratamiento en función de la decisión del médico.

3.2 Resultados clínicos

Seguridad

Cáncer de pulmón

Cáncer de pulmón primario localizado

Como se reportó en los dos RCT que compararon SBRT con RT [31, 32], no se produjeron eventos adversos (EA) de grado 5. En el estudio SPACE [32], se produjeron EA de grado 3 en cinco (10%) pacientes del grupo de SBRT, en comparación con un EA de grado 4 y cinco (9%) de grado 3 en el grupo de CFRT. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a los EA de grado 1-3, aunque numéricamente hubo más pacientes en el grupo CFRT, excepto por las fracturas costales, que fueron más comunes en el grupo SBRT. En el estudio CHISEL [31], hubo un (2%) EA de grado 4 y siete (10%) de grado 3 en pacientes tratados con SBRT, en comparación con dos (6%) eventos de grado 3 en el grupo de tratamiento estándar.

En términos de comparación de SBRT con RES, los datos sobre toxicidad relacionada con el tratamiento (complicaciones) estaban disponibles en cinco estudios no aleatorizados con análisis con PSM [35, 37, 38, 44, 58] y se reportaron EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en solo tres de estos estudios [35, 37, 44]. Dong *et al.* [37] reportaron EA de grado 3 en un paciente (5%) del grupo de SBRT y seis (9%) del grupo de cirugía; Mokhles *et al.* [44] observaron complicaciones después de la cirugía (EA de grado 3) en cinco (7%) pacientes y Tomita *et al.* en cinco (4,2%) pacientes [48]. En términos de toxicidad tardía, Mokhles *et al.* [44] observaron EA tardíos en veinticuatro pacientes (33%) tratados con SBRT, con un EA de grado 3 (1%), en comparación con un paciente quirúrgico (1%) que desarrolló EA de grado 5. Del mismo modo, en Dong *et al.* [37] se observaron EA tardíos de grado 1-2 en once (17%) pacientes del grupo SBRT y un paciente (2%) en el brazo de cirugía murió como resultado de una infección pulmonar. Aunque la frecuencia de EA parecía similar en ambas intervenciones, la cirugía puede provocar EA más graves relacionados con el tratamiento.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el pulmón

Según el ensayo SABR-COMET [52, 53], la SBRT se relacionó con un mayor riesgo de toxicidad en comparación con la RT convencional (de 8 Gy en 1 fracción a 30 Gy en 10 fracciones), y produjo tres [4,5 % (CI del 95 %, 0-10)] EA de grado 5. Esto sugiere que, cuando se usa SBRT, hay que centrarse en minimizar la toxicidad en la población metastásica.

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata primario localizado

Dos RCT [54, 55] y un estudio comparativo no aleatorizado [59] examinaron la toxicidad temprana (hasta los tres meses después de recibir el tratamiento). Uno de los RCT [54] y el estudio comparativo no aleatorizado también examinaron la toxicidad tardía (hasta los seis años) [59].

Dos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de toxicidad gastrointestinal aguda y tardía entre los grupos de tratamiento [54, 59]. El tercer estudio [55] concluyó que la SBRT presenta desventaja frente a la CFRT o la RT moderadamente hipofraccionada (MHFRT), pues un 7,3 % (CI del 95 %: 2,9-11,7) más de pacientes en el grupo de SBRT presentaron toxicidad gastrointestinal de grado 2 o más grave durante las primeras doce semanas después del tratamiento (conforme criterios CTCAE). En la semana doce posterior a la RT, no hubo diferencias entre grupos [55].

Dos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de toxicidad genitourinaria temprana de grado 2 o superior [54, 59]. En el tercer estudio (PACE-B) [55], la toxicidad evaluada como «Toxicidad genitourinaria aguda de grado 2 o más grave según RTOG» no difirió entre grupos. Por el contrario, el mismo estudio [55] reveló un mayor porcentaje acumulado de pacientes con «peores eventos adversos genitourinarios agudos según CTCAE de grado 2 y 3» durante el periodo de seguimiento en el grupo que había recibido SBRT frente a CF o MHFRT (30,8 % frente a 23 %, respectivamente; una diferencia del 7,8 %; CI del 95 %: 1,9-13,8). Con respecto a la toxicidad tardía, un estudio reportó que la toxicidad genitourinaria tardía leve (grado 1, desde seis meses hasta cinco años después del tratamiento) era más común en el grupo de SBRT (45,5 % frente a 19,5 %), mientras que la toxicidad de grado 2 y 3 era superior tras recibir MHFRT (11,7 % frente a 2,6 %, $p = 0,029$) [59]. El segundo estudio no observó diferencias estadísticamente significativas entre grupos [54]. La toxicidad aguda y tardía de la función rectal y eréctil no difirió entre grupos [54, 59].

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares

No se pudo hacer ninguna comparación entre los grupos en términos de seguridad con los datos del estudio incluido [60].

Cáncer de hígado

Cáncer de hígado primario localizado

Dos estudios reportaban datos de toxicidades de grado 4 [65, 66]: uno de los estudios reportó toxicidad de grado 3+ en el 8 % y el 13 % de pacientes sometidos a tratamientos SBRT o TACE, respectivamente [66]; por el contrario, el otro estudio indicaba que ambos tratamientos (SBRT+TACE y TACE) fueron bien tolerados y que el riesgo de toxicidad severa era poco común [65].

En cuanto a la toxicidad aguda urinaria y digestiva, se analizaron datos de dos estudios retrospectivos [64, 66]. Uno de los estudios indicó que la toxicidad aguda relacionada con los sistemas urinario y digestivo era más común después del tratamiento con TACE y que ambos tratamientos produjeron úlceras gástricas o duodenales [66]. Por el contrario, Bettinger *et al.* [64] informaron de que la toxicidad del tratamiento de SBRT se presentó principalmente como hemorragia por úlcera gástrica, mientras que la toxicidad de TACE se manifestó como dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el hígado

No se encontró evidencia sobre seguridad en el estudio que analizaba la subpoblación con metástasis hepáticas.

Eficacia/efectividad

Cáncer de pulmón (efectividad y seguridad)

Cáncer primario de pulmón localizado (estadio I o II)

Para la comparación entre SBRT y RT estándar se disponía de datos de supervivencia global (OS) provenientes de dos RCT [31, 32] y de un estudio de PSM [41]. Ni las diferencias relativas a la OS a dos años (68 % para SBRT frente a 72 % para RT estándar en el ensayo SPACE [32], y 77 % para SBRT frente a 59 % para RT estándar en el ensayo CHISEL [31]) ni a la OS a tres años (54 % para SBRT y 59 % para RT estándar en el ensayo SPACE [32]) fueron estadísticamente significativas. En el ensayo CHISEL [31], la media de OS en el grupo de SBRT fue de cinco años, y de tres años en el grupo de RT, con un cociente de riesgo (HR) estimado en el periodo de observación de 3,5 años de 0,53, lo que muestra una diferencia significativa a favor de la SBRT. El estudio no aleatorizado con PSM reportó una diferencia significativa entre SBRT y RT en términos de OS a tres años, con 48 % para SBRT y 40 % para RT [41].

Estos mismos RCT midieron la calidad de vida (QoL) utilizando el módulo de cáncer de pulmón de la herramienta de EORTC; el ensayo CHISEL [31] no reportó diferencias significativas en ninguna de las escalas en momentos específicos. Por el contrario, el ensayo SPACE [32] reportó que los pacientes tratados con 3D-CRT (radioterapia convencional 3D) experimentaron peores disneas, dolor en el pecho y tos en comparación con los tratados con SBRT, una diferencia que también se prolongó durante la duración del ensayo (seguimiento final a los doce meses).

Para la comparación entre SBRT y cirugía había disponibles resultados de OS para dieciséis estudios no aleatorizados con PSM [33, 35–40, 42–48, 50, 51]. Todos los estudios excepto uno reportaron resultados de OS a favor del grupo quirúrgico, algunos de ellos con diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Para la supervivencia libre de recurrencia (RFS; datos encontrados en cinco estudios [35, 40, 42, 47, 48]), el tiempo de observación más largo fue de diez años y se encontró una diferencia significativa a favor del grupo de cirugía (51,8 % frente a 15,6 %) [40]. La RFS a cinco años, reportada en tres estudios, [40, 47, 48], mostró una ventaja significativa de la resección sobre SBRT. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la QoL entre los grupos de SBRT y resección quirúrgica en ninguno de los estudios que consideraron este resultado [34, 49].

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el pulmón

El ensayo SABR-COMET [52, 53] mostró una diferencia significativa a favor de SBRT en términos de OS a cinco años (42,3 % en SBRT frente a 17,7 % en el brazo de RT) con un promedio de OS de cincuenta meses para SBRT y veintiocho meses para RT. Además, se demostró una ventaja significativa de la SBRT en términos de supervivencia libre de progresión (PFS promedio = 11,6 meses) en comparación con la RT (5,4 meses).

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata primario localizado

Según un estudio comparativo retrospectivo no aleatorizado, la OS informada a los ocho años fue del 79 % en SBRT y 77 % en IMRT y no difirió de forma estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento ($p = 0,648$) [58]. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos para la OS a los cinco y tres años [54, 57, 59].

La progresión de la enfermedad se estudió en un RCT [54] y dos estudios comparativos no aleatorizados [57,59] a través de diferentes desenlaces: PFS estimada a los cinco años; progresión local, distante y bioquímica, y ADT tras detección de progresión a los cinco años. A pesar de las diferencias en el diseño de los estudios y las dosis de RT utilizadas, la evidencia disponible parece coherente en afirmar que la SBRT no es superior a otras formas de RT convencional a la hora de enlentecer la progresión de la enfermedad [54, 57, 59].

Dos RCT compararon la SBRT y la RT convencional en términos de síntomas tempranos (hasta los tres meses después de recibir el tratamiento) [55, 56]. Uno de estos también estudió los síntomas tardíos (hasta los seis años) [56]. Al final del tratamiento, un mayor porcentaje de pacientes tratados con SBRT experimentaron un deterioro clínicamente relevante de los síntomas intestinales [definido por los autores como una diferencia con respecto al valor inicial de al menos 0,5 puntos en la escala de síntomas de cáncer de próstata (PCSS)] en comparación con los pacientes tratados con RT fraccionada convencional (63 frente a 54 %, $p = 0,005$). En cuanto a síntomas tardíos, no hubo diferencia entre los dos grupos a los seis años después del tratamiento [56]. En cambio, otro estudio descubrió que ambos brazos de tratamiento experimentaron reducciones similares en la puntuación relativa a síntomas intestinales según la escala EPIC-26, durante las primeras doce semanas después del

tratamiento [55]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre SBRT y RT convencional en términos de síntomas urinarios tempranos o tardíos. La función sexual se deterioró con el tiempo, independientemente de la técnica de RT utilizada [55, 56].

En el 61 % de los pacientes que se sometieron a un tratamiento con SBRT (42,7 Gy en siete fracciones), hubo un deterioro clínicamente relevante en la QoL global [definida por los autores como una diferencia con el valor inicial de al menos cinco puntos en el cuestionario EORTC Core Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire (QLQ-C30)] al final de tratamiento. Este porcentaje fue significativamente superior al 43 % observado en pacientes sometidos a RT convencional (78,0 Gy en 39 fracciones). No hubo diferencias entre los grupos de estudio a los seis años. De manera similar, el dolor fue mayor en el grupo SBRT al final de la RT, pero no hubo diferencias en ningún otro seguimiento hasta los seis años [56].

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares

No se encontró evidencia de OS en la subpoblación con metástasis ganglionar. Sí se encontró evidencia relativa a la supervivencia sin ADT, que fue de promedio ocho meses más larga en el grupo de pacientes tratados con cirugía o SBRT que en el grupo sometido a vigilancia activa {veintiún meses en SBRT frente a trece meses en AS, HR = 0,60 [80 % de intervalo de confianza (CI) 0,40–0,90]}. El promedio de tiempo hasta la progresión del PSA también fue significativamente más largo en el grupo de SBRT o cirugía (diez meses) que en el grupo de AS (seis meses) [HR = 0,53 (CI del 80 %: 0,37–0,77)]. Aunque la SBRT ralentizó la progresión de la enfermedad, esto no se tradujo en cambios clínicamente relevantes en la calidad de vida [60].

Cáncer de hígado

Cáncer de hígado primario localizado

Se analizaron los datos de OS a cinco años provenientes de cuatro estudios retrospectivos sobre cáncer de hígado primario [61-64]. Tres de estos estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar SBRT con RES [61], SBRT+TACE frente a solo TACE [62] o SBRT frente a TACE [64]. Solo Nakano *et al.* [63] encontraron diferencias al comparar SBRT y RES.

Un estudio incluido reportó datos de mortalidad después de un año de tratamiento y no mostró diferencias al comparar SBRT y TACE (53,1 % y 52,9 %, respectivamente) [64].

Para la PFS, se disponía de datos de cuatro estudios retrospectivos sobre tumores hepáticos primarios [61, 62, 65, 66]. Dos estudios mostraron mejores resultados de PFS con SBRT+TACE que solo con TACE [62, 65]. En una comparación entre SBRT y TACE [66], se reportó una menor PFS después de SBRT, mientras que Su *et al.* [61] no mostraron diferencias entre los pacientes tratados con SBRT frente a RES.

Tres estudios retrospectivos evaluaron el control local (LC) a un año [64], dos años [66], y a uno, tres y cinco años [62]. Bettinger *et al.* [64] no mostraron diferencias entre SBRT y TACE, Sapir *et al.* [66] reportaron mejor LC cuando se utilizó SBRT frente a TACE y Jun *et al.* [62] mostraron porcentajes de LC más altos en pacientes tratados con SBRT+TACE en comparación con solo TACE.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el hígado

En un estudio prospectivo de fase II [67], se emplearon SBRT e IMRT para tratar ubicaciones metastásicas (hígado incluido) en pacientes con cáncer de mama oligometastásico. Se reportaron datos sobre la PFS de forma agregada, sin distinguir según intervención, por lo que no se pueden extraer datos comparativos.

3.3 Estudios en marcha

En el informe europeo EUnetHTA se identificó un número considerable de estudios en curso sobre la SBRT ($n = 19$; 17 de los cuales son RCT) en las diferentes subpoblaciones incluidas en este informe, además de otros estudios que se centran en la enfermedad oligometastásica, pero donde no ha sido posible determinar si se abordarán o no las metástasis localizadas en pulmón, hígado, o ganglionares secundarias a cáncer de próstata.

En los estudios que deberían haber finalizado entre la fecha de publicación del informe europeo y la fecha de revisión del presente informe (noviembre 2021), se indica a continuación de cada estudio si se han encontrado o no publicaciones derivadas de él.

Cáncer de pulmón

Cáncer primario de pulmón localizado (estadio I o II) (estado: activo)

NCT01968941 (LUSTRE trial): ensayo abierto aleatorizado (fase III, multicéntrico) comparando SBRT con RS convencional en pacientes con NSCLC T1/T2a N0M0 inoperable. Fecha estimada de finalización: noviembre 2022.

NCT01753414 (POSTILCV trial): ensayo abierto aleatorizado (fase II) comparando SBRT con resección radical en pacientes con NSCLC estadio I operable. Fecha estimada de finalización: enero 2026.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el pulmón (estado: en fase de reclutamiento)

NCT03862911 (SABR-COMET-3): ensayo abierto aleatorizado (fase III, multicéntrico) comparando SBRT y quimioterapia, a discreción del equipo de oncología, con la atención médica estándar, RT paliativa y quimioterapia a discreción del equipo de oncología, en pacientes con cáncer con una a tres metástasis. Fecha estimada de finalización: diciembre 2027.

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata primario localizado (estado: dos activos y dos en fase de reclutamiento)

NCT02594072 (ASSERT trial): ensayo abierto aleatorizado (fase II) comparando SBRT combinado con supresión androgénica con EBRT con supresión androgénica en PCa de riesgo moderado. Fecha estimada de finalización: diciembre 2021.

NCT02339701: ensayo abierto aleatorizado (fase II) comparando SBRT con IMRT en PCa de riesgo bajo o moderado. Fecha estimada de finalización: diciembre 2021.

NCT03938649 (SRAM trial): ensayo abierto aleatorizado (fase II) comparando SBRT combinado con ADT e IMRT combinado con ADT en PCa localizado de alto riesgo sin evidencia de metástasis nodales o distantes. Fecha estimada de finalización: diciembre 2024.

NCT03367702: ensayo abierto aleatorizado (fase III) comparando SBRT e IMRT en pacientes con PCa estadio IIA-B (localizado y riesgo intermedio). Fecha estimada de finalización: diciembre 2030.

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares (estado: en fase de reclutamiento)

NCT03569241 (PEACE V/ STORM trial): ensayo abierto aleatorizado (fase II) comparando MDT (disección de nodos linfáticos o SBRT) + ADT con MDT + RT pélvica + ADT en metástasis nodales oligorrecurrentes de PCa. Fecha estimada de finalización: diciembre 2023.

NCT03561961 (PRIME trial): ensayo abierto aleatorizado comparando hipofraccionamiento extremo con SBRT y MHFRT en PCa nodo-positivo y de alto riesgo. Fecha estimada de finalización: marzo 2035.

Cáncer de hígado

Cáncer de hígado primario localizado (estado: dos activos; tres en fase de reclutamiento; uno que aún no está en fase de reclutamiento)

CTRI/2017/09/009879: ensayo aleatorizado comparando SBRT con TACE en HCC. Fecha estimada de finalización: octubre 2020 (a pesar de haber finalizado, no se han identificado publicaciones de los resultados).

NCT02182687: ensayo abierto aleatorizado (fase II) comparando SBRT con TACE en pacientes con HCC en espera a trasplante de hígado. Fecha estimada de finalización: octubre 2021 (no se han identificado publicaciones de los resultados).

NCT02921139 (TASABR trial): ensayo abierto aleatorizado (fase III) comparando SBRT con Re-TACE en pacientes con HCC y tumores residuales después de TACE. Fecha estimada de finalización: noviembre 2021 (no se han identificado publicaciones de los resultados).

NCT02762266: ensayo abierto aleatorizado (fase III) comparando SBRT guiada por imagen con TACE en pacientes con HCC residual o recurrente tras TACE. Fecha estimada de finalización: diciembre 2022.

CTRI/2016/08/007161 (TACS-RT trial): ensayo abierto aleatorizado (fase II/III) comparando SBRT + TACE con TACE en HCC metastásico no operable. Fecha estimada de finalización: diciembre 2022.

DRKS00008566 (HERACLES trial): ensayo abierto no aleatorizado comparando SBRT con TACE en HCC no indicado para cirugía. Fecha estimada de finalización: no reportada.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en el hígado (estado: en fase de reclutamiento)

NCT03862911 (SABR-COMET-3): ensayo abierto aleatorizado (multicéntrico; fase III) comparando SBRT y quimioterapia a discreción del equipo de oncología con SOC, RT paliativa y quimioterapia a discreción del equipo de quimioterapia en pacientes con cáncer oligometastásico (de una a tres metástasis). Fecha estimada de finalización: diciembre 2027. Este estudio también incluye la población con oligometástasis en pulmón y, por tanto, ya se ha listado más arriba.

Uso de SBRT en enfermedad oligometastásica, pero sin especificar si alguna de las metástasis está en pulmón, ganglios en la vecindad de la próstata o hígado (estado: dos activos; uno en fase de reclutamiento; uno desconocido)

NCT02264379 (Oli-P trial): ensayo abierto no aleatorizado (fase II) comparando SBRT con RT convencional en pacientes con PCa oligometastásico (de una a cinco metástasis). Fecha estimada de finalización: diciembre 2020 (se ha identificado una publicación derivada de este estudio; sin embargo, no aporta evidencia para incluir en el presente informe dado que proviene de un estudio no aleatorizado en el que no se ha realizado un balance de los grupos de tratamiento por pareamiento por puntaje de propensión ni técnica similar en el análisis estadístico).

NCT02759783 (CORE trial): ensayo abierto aleatorizado (fase II/III, multicéntrico) comparando SBRT + SOC a discreción del equipo de oncología con SOC en pacientes con cáncer de mama, próstata o NSCLC que presentan un máximo de tres oligometástasis extracraneales metacrónicas. Fecha estimada de finalización: octubre 2024.

NCT02410187: ensayo abierto aleatorizado (fase II) comparando terapia sistémica + SBRT con terapia sistémica + RT paliativa en cualquier tipo de cáncer (excepto linfoma, mieloma o cáncer de células germinales) con entre una a cinco metástasis distales. Fecha estimada de finalización: marzo 2020 (no se han identificado publicaciones de los resultados).

NCT03721341 (SABR-COMET-10): ensayo abierto aleatorizado (multicéntrico) comparando SBRT + SOC a discreción del equipo de oncología con SOC en pacientes con cáncer y entre cuatro y diez oligometástasis. Fecha estimada de finalización: enero 2027.

Para mayor detalle sobre cada uno de estos estudios, referimos al lector al informe EUnetHTA [[Table A13](#)].

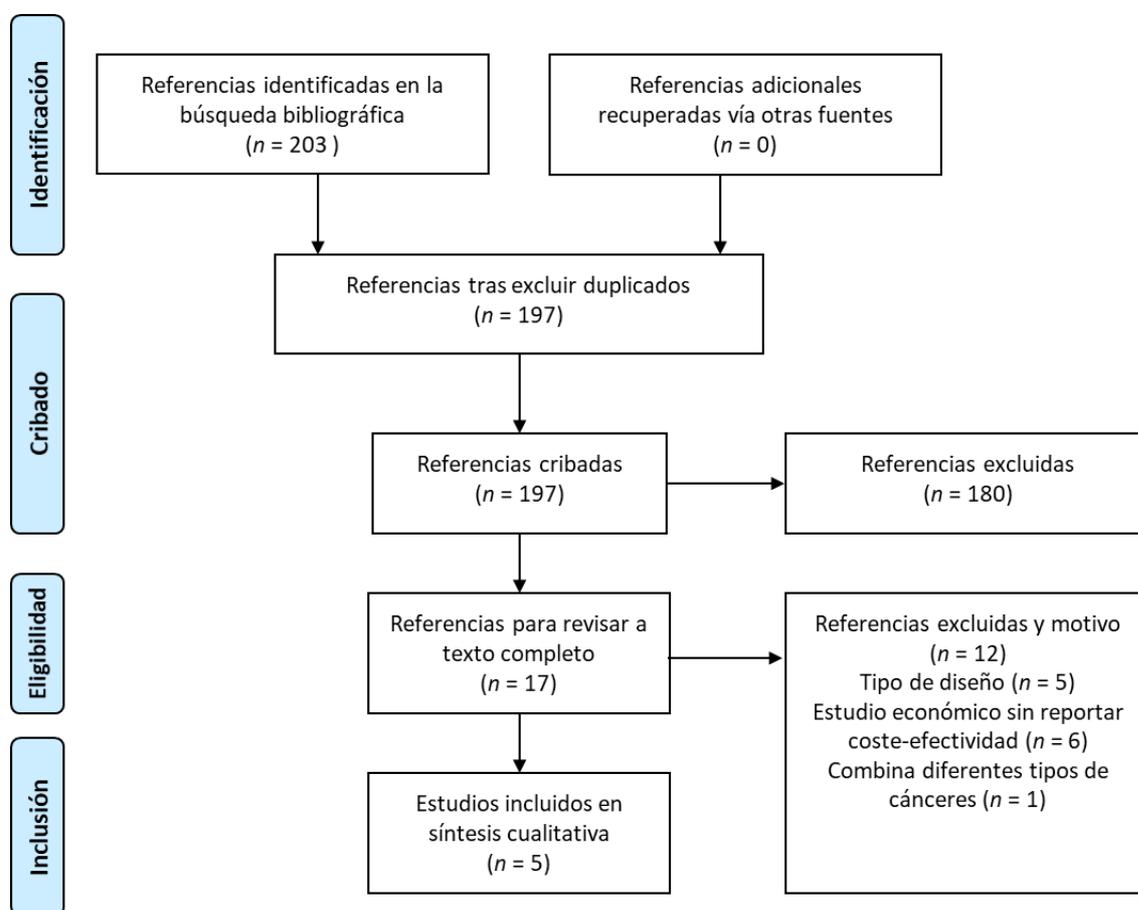
4. Consideraciones de implementación

4.1 Aspectos económicos

Resultados de la búsqueda

El siguiente diagrama de flujo recoge la selección de estudios de coste-efectividad de la SBRT (Figura 1). En el Anexo 7.1 se presenta un listado de los artículos excluidos, con su referencia completa y motivo de exclusión.

Figura 1. Flujo de selección de estudios representado en un diagrama de flujo (PRISMA).



Descripción y calidad de los estudios seleccionados

La búsqueda sistemática identificó cinco estudios publicados entre los años 2015 y 2021 relativos al coste-efectividad de la técnica de SBRT para el tratamiento de los cánceres objeto de estudio en este informe. Concretamente, se identificaron dos estudios relativos a tumores de pulmón primarios de calidad media y alta respectivamente (39, 40), uno relativo a oligometástasis en pulmón de calidad alta (41), un estudio relativo a tumores de próstata primarios de calidad media (42) y uno relativo al tratamiento de cáncer de hígado primario y oligometástasis hepáticas de calidad media-alta (43). No se identificó ningún estudio de coste-efectividad de la SBRT en pacientes con oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata.

Resultados de la evaluación de aspectos económicos

A continuación, se presentan los resultados de la revisión sistemática *de novo* de los estudios económicos relacionados con la utilización de la SBRT en las poblaciones objeto de estudio. La tabla de evidencia se muestra en el Anexo 7.2.

Cáncer de pulmón primario

Smith *et al.* 2015 (39) es un estudio realizado en EE. UU. en el que se realiza un análisis económico comparativo de la SBRT frente a cirugía, esta última incluyendo tanto la lobectomía como la resección sublobar, para pacientes mayores de sesenta y cinco años con cáncer de pulmón primario en estadio temprano (T1a-T2a). Las variables analizadas en el estudio son el ICER y las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad (CEAC), así como los costes totales. El análisis se realiza desde la perspectiva del pagador, con un horizonte temporal de cinco años. No se especifican las tasas de descuento aplicadas. Los resultados se expresan en dólares americanos. Los autores recalcan que la SBRT es menos costosa que la cirugía en pacientes mayores con cáncer de pulmón primario y en estadio temprano. Concretamente, los costes medios ponderados durante cinco años de seguimiento fueron de \$54.968 para SBRT frente a \$82.641 para la lobectomía y \$55.120 para SBRT frente a \$77.964 para resección sublobar. La cirugía se asociaba a una mayor supervivencia que la SBRT. El primer año de tratamiento, la ICER de la lobectomía comparada con la SBRT fue de \$17.047 por año de vida ganado (IC del 95 %: \$73.124 a + \$108.011) y aumentó a \$28.645 por año de vida ganado (IC del 95%: \$119.828 a + \$207.822) a lo largo de los cinco años. La ICER de la resección sublobar comparada con la SBRT fue de \$31.572 por año de vida ganado y aumentó a \$45.683 por año de vida ganado a lo largo de los cinco años de seguimiento. Teniendo en cuenta los umbrales relativos a la disposición social a pagar (*societal willingness to pay*), los hallazgos no aportan evidencia suficiente para afirmar que la resección sublobar sea coste-efectiva en comparación con la SBRT en la población estudiada. En cambio, la lobectomía puede ser coste-efectiva en pacientes que sean aptos para llevar a cabo este proceso, asumiendo que la lobectomía realmente mejore la supervivencia promedio de los pacientes en uno año de vida o más.

Paix *et al.* 2018 (40) es un estudio realizado en Francia en el que se comparan el coste-efectividad de la SBRT frente a la lobectomía en pacientes con cáncer de pulmón primario temprano (estadio I) y operable. Se analizan variables relacionadas con el ICER, los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y los costes totales, desde la perspectiva del pagador y aplicando un horizonte temporal de por vida y unas tasas de descuento del 4 %. Los resultados se reportan en euros. El análisis económico se lleva a cabo mediante la utilización de los resultados combinados de dos ensayos clínicos de fase III, STARS y ROSEL, los cuales finalizaron tempranamente debido al bajo reclutamiento. El modelo de Markov confirma que la SBRT es más barata y proporciona una mejor utilidad general que la lobectomía (9.234,15 € frente a 10.726,98 € y 16,35 frente a 15,80 AVAC, respectivamente), sugiriendo que la SBRT es dominante (es decir, más barata a la vez que más efectiva) sobre la lobectomía en el tratamiento de tumores de pulmón primarios y estadio temprano. Los resultados de sensibilidad revelan que los valores de ICER son sensibles al coste inicial del tratamiento, a la disminución en la utilidad de SBRT y lobectomía asociada a complicaciones, y a la probabilidad de quimioterapia.

Oligometástasis de pulmón

Lester-Coll *et al.* 2016 (41) es un estudio realizado en EE. UU. en el que se comparan AVAC y costes cumulativos entre SBRT y cirugía (resección en cuña mediante VATS), mediante un modelo Markov de transición de estado en varios tipos de oligometástasis de pulmón. El análisis se realiza desde la perspectiva de la sociedad, considerando un horizonte temporal de cinco años, sin especificar las tasas de descuento. Tanto los resultados de efectividad como de costes de las intervenciones se obtienen de la literatura. Los resultados se expresan en dólares americanos. El estudio reporta que la SBRT es más coste-efectiva en adenocarcinomas de pulmón de células no pequeñas sin mutación en EGFR, con un coste esperado y AVAC de \$156.725/0,80 en comparación con la resección en cuña mediante VATS (\$164.431/0,78). En el caso de los adenocarcinomas de pulmón de células no pequeñas con mutación en EGFR, la SBRT resulta marginalmente coste-efectiva. En este estudio se concluye que el coste-efectividad de la intervención depende de la tipología del tumor y de la zona donde se localiza.

Cáncer de próstata primario

Sharieff *et al.* 2016 (42) es un estudio de evaluación económica realizado en Canadá en el que se describen los recursos necesarios para aplicar la SBRT con sistema robótico para el tratamiento de cáncer de próstata de bajo riesgo (T \leq 2a), en relación con aplicarla con otros sistemas (sistema basado en arcos o *arc-based* o sistema basado en campos fijos o *fixed-gantry*), así como en relación con aplicar un régimen de RT estándar (en treinta fracciones y con sistemas basados en arcos o en campos fijos). El análisis se realiza desde la perspectiva del pagador,

asumiendo una esperanza de vida media de los pacientes de veinte años y aplicando una tasa de descuento de costes del 5 %. Se utiliza el método de Monte Carlo para simular una cohorte de 5.000 pacientes de 70 ± 10 años asignados a los dos tratamientos comparados. Se asume una seguridad y eficacia equivalente para todos los sistemas y los resultados se reportan en dólares canadienses. En centros con un volumen de pacientes receptores de RT de moderado a alto (entre seis y diez horas de funcionamiento diario), el uso de SBRT con sistema robótico es coste-efectivo comparado con el régimen estándar en treinta fracciones. Concretamente, empleando SBRT con sistema robótico en comparación con el régimen estándar con sistema basado en campos fijos, el coste incremental por paciente es de -1.658 \$ canadienses (95 % CI: $-1.880, -414$), el coste incremental por cura -12.532 \$ canadienses ($-14.283, -3.135$), y el coste incremental por AVAC -2.497 \$ canadienses ($-2.846, -622$). Sin embargo, la SBRT que utiliza un sistema robótico tiene un impacto presupuestario mayor que la SBRT que utiliza un sistema basado en arcos o en campos fijos. Por tanto, antes de comprar un sistema robótico para SBRT, los autores recomiendan a los decisores evaluar la diferencia de eficacia entre la SBRT aplicada con los distintos sistemas y valorar si hay un volumen suficiente de pacientes en su propio contexto que justifique dicha compra.

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares

No se han identificado estudios relativos al coste-efectividad de la SBRT para las oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este informe.

Cáncer de hígado primario y oligometástasis hepáticas

Jin *et al.* 2021 (43) es un estudio de coste-efectividad de calidad media-alta realizado en el Reino Unido en el que se examina el coste-efectividad de la SBRT como alternativa a la cirugía o ablación con radiofrecuencia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular o oligometástasis hepáticas. El estudio incluye pacientes de entre sesenta y siete y ochenta años con carcinoma hepatocelular y estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (WHO PS) ≤ 2 , así como pacientes de entre sesenta y dos y setenta y seis años con oligometástasis hepáticas. El análisis se realiza desde la perspectiva del pagador (Servicio Nacional de Salud de Inglaterra, NHS) y de la sociedad y considerando un horizonte temporal de cinco años. Los resultados se reportan en libras. Se realiza un análisis base que asume la misma mortalidad y progresión de la enfermedad con SBRT y cirugía. Bajo esa asunción, los autores demuestran que la SBRT es coste-efectiva en comparación con la cirugía para el tratamiento de tumores primarios y oligometastásicos de hígado. Concretamente, los costes y AVAC asociados a SBRT para el tratamiento de tumores primarios son 10.979 y 2,8334 £, respectivamente, y los asociados a cirugía son 11.571 y 2,7008 £, respectivamente. Para oligometástasis, los costes y AVAC asociados a SBRT son 16.863 y 2,5601 £, respectivamente, y los asociados a cirugía son 19.775 y 2,5387 £, respectivamente. El análisis de sensibilidad, sin embargo, señala que la SBRT solo sigue siendo coste-efectiva con respecto a la cirugía para el tratamiento de oligometástasis hepáticas si consigue demostrar el mismo grado de progresión de la enfermedad que la cirugía y, para el tratamiento de tumores primarios, si consigue demostrar la misma mortalidad y grado de progresión de la enfermedad que la cirugía. Sin embargo, los datos de efectividad de la SBRT se obtuvieron de pacientes no elegibles para cirugía. Puesto que la mortalidad en este grupo de pacientes puede ser mayor que en pacientes operables, y la progresión de la enfermedad, más rápida, cabe esperar que la SBRT alcanzara mejores resultados en cuanto a coste-efectividad en el caso de pacientes operables.

4.2 Aspectos organizativos

Se estima que la introducción de la tecnología podría producir cambios organizativos y de gestión, tales como la gestión de listas de espera y la necesidad de adquirir nuevo equipamiento. Igualmente, se considera que el volumen de actividad quirúrgica podría cambiar si la SBRT se implementara como una tecnología alternativa a la cirugía para tumores resecables de pulmón, próstata e hígado.

4.3 Aspectos éticos, sociales o legales

Según datos del Libro Blanco de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) (44), en el año 2020, el 73 % de los centros en España ofrecían SBRT dentro de la cartera de servicios. No se considera pues que haya limitación en el número de centros capaces de proporcionar el procedimiento y, por tanto, no se esperan conflictos éticos ni sociales derivados de discrepancias en el acceso de pacientes al tratamiento y la satisfacción de sus necesidades.

En cuanto a aspectos legales o jurídicos, se señala la posibilidad de que algunos profesionales que trabajan con radioterapia no hayan recibido formación en técnicas de análisis de riesgos. Según lo reflejado en el artículo 14, punto 4, del Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas, las unidades asistenciales que realicen prácticas radioterapéuticas deberán disponer de un programa de garantía de calidad que incluya un estudio del riesgo de exposiciones accidentales o no intencionadas (45).

5. Discusión

5.1 Cuestiones metodológicas relativas al proceso de adaptación

En el apartado 2.1 del presente informe («Descripción de la metodología de adaptación») se ha expuesto el procedimiento por el cual el equipo asesor valoró la posibilidad de transferencia de la información obtenida del informe EUnetHTA. Esta valoración se hizo basándose en las preguntas recogidas en el Anexo 2 del presente informe, provenientes del anexo XVI de la Guía de RedETS (33), la cual a su vez recoge la metodología de EUnetHTA para adaptar informes de ETS. A pesar de la existencia de las directrices de la Guía de RedETS, a la hora de implementarlas en la práctica se identificaron una serie de necesidades. En primer lugar, hacía falta guiar al equipo asesor, mediante preguntas y plantillas concretas, en la forma como se evaluaría la posibilidad de transferencia de la información; para solventarlo, se hizo una reunión con el equipo asesor para informarles sobre la metodología que seguir y se acompañó cada tarea de un documento explicativo y una plantilla. En segundo lugar, hacía falta adaptar la plantilla de informe RedETS para acomodar ciertos apartados exclusivos de un informe adaptado, tales como la «descripción de la metodología de adaptación» (Apartado 2.1 del presente informe); para solventarlo, se tomaron como ejemplo informes de RedETS previos adaptados y se hizo una reunión con los autores de uno de ellos, provenientes de otra agencia de RedETS. Sería deseable la existencia de una plantilla de informes de ETS específica para informes adaptados.

5.2 Discusión de resultados de seguridad y eficacia/efectividad

El equipo asesor que participó en el presente informe valoró que no deberían existir diferencias significativas en las complicaciones de la población española con respecto a las cohortes incluidas en los estudios evaluados en el informe EUnetHTA, teniendo en cuenta, por un lado, la similitud de las poblaciones y la epidemiología de las patologías en ambas poblaciones, así como la estandarización de los sistemas de calidad y vigilancia. Igualmente, dado que la práctica clínica habitual en España está basada en los estudios que recoge el informe EUnetHTA y que las características de los enfermos son similares, no deberían existir diferencias en el riesgo basal de los pacientes en España frente a los considerados en el informe de EUnetHTA. En consecuencia, se aceptó adoptar tanto los resultados como la discusión del informe europeo, la cual se presenta a continuación, incluyendo las valoraciones sobre lagunas de conocimiento y la aplicabilidad de los resultados.

Cáncer de pulmón

Cáncer primario de pulmón localizado (estadio I o II)

La SBRT se comparó con la RT en tres estudios: dos RCT [31, 32] y un estudio retrospectivo [41]. Los resultados de supervivencia global (OS) reportados en los RCT no fueron concluyentes: el ensayo SPACE [32] mostró una ventaja no significativa de la SBRT frente a la RT convencional y el ensayo CHISEL [31] mostró una ventaja significativa de la SBRT. Los resultados del estudio retrospectivo fueron similares a los del ensayo CHISEL, mostrando una ventaja significativa para SBRT [41].

En relación con el impacto en las funciones o síntomas, el ensayo CHISEL no mostró diferencias significativas en el dolor o la disnea, mientras que, en el ensayo SPACE, los pacientes tratados con RT convencional experimentaron mayor disnea, dolor torácico y tos. Aunque las dosis de SBRT y RT diferían entre estudios, estas eran coherentes con la práctica clínica en su momento; además, las poblaciones reclutadas no diferían sustancialmente de la población destinataria; por lo tanto, los hallazgos se consideraron generalizables a la población destinataria.

La comparación directa de la SBRT y cirugía mediante un estudio aleatorizado parece ser más difícil de realizar. Los intentos anteriores no alcanzaron los resultados esperados [114] debido a que no se logró el reclutamiento necesario por alto abandono quirúrgico, el paciente no aceptó la aleatorización y las preferencias de los médicos a la hora de elegir el tipo de intervención. Sin embargo, sí se encontró evidencia sobre la comparación entre SBRT y cirugía proveniente de estudios retrospectivos (basados en registros) [33, 35–40, 42–48, 50, 51]. Con respecto a la OS, todos los estudios menos uno reportaron resultados a favor del grupo quirúrgico y en algunos estas diferencias alcanzaron significación estadística. La cirugía se asociaba a una mayor RFS, de forma

significativa en cuatro estudios y no significativa en uno. El diseño no aleatorizado (a pesar de realizar un balance de posibles factores confusores mediante PSM) y la asignación subjetiva de pacientes en cada grupo (basada en el juicio de los médicos sobre cuál era la opción más adecuada) condujo a un riesgo de sesgo crítico. Había una alta probabilidad de que los pacientes operables, con buena salud general, tendieran a ser seleccionados para la intervención quirúrgica y los pacientes con peor salud general tuvieran más probabilidades de ser seleccionados para RT. En la mayoría de los estudios, las indicaciones se examinaron y debatieron completamente entre pacientes y equipos multidisciplinarios. Para el grupo de cirugía se seleccionaron pacientes con una función pulmonar adecuada para tolerar la cirugía y ausencia de otras comorbilidades médicas que la contraindicaran. Los pacientes inoperables y los que rechazaron la resección fueron seleccionados en su mayoría para someterse a SBRT. Igualmente, las variables utilizadas en los distintos estudios para realizar el PSM en general no incluían factores pronósticos como la localización del tumor o el estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de los pacientes. Este tipo de sesgo de selección podría tener un impacto en los resultados, desfavoreciendo la SBRT y limitando la aplicabilidad de los resultados de efectividad y seguridad. Otras dudas sobre la aplicabilidad de los estudios surgen del hecho de que, en lo que respecta a la resección, se utilizaron todos los abordajes posibles en los estudios, incluyendo VATS o toracotomía abierta, lobectomía, bilobectomía, resección en cuña, neumonectomía y segmentectomía.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en bronquios y pulmones

El conjunto de evidencia de calidad alta sobre el uso de SBRT en metástasis pulmonares era reducido. Dada la vulnerabilidad de los pacientes y las características de la enfermedad metastásica, que a menudo no se limita a un solo órgano, sino que se propaga por todo el cuerpo, es todo un desafío realizar una investigación comparativa metodológicamente sólida en este campo. El paradigma actual sugiere que los pacientes con oligometástasis deberían ser susceptibles de un enfoque de tratamiento curativo, aunque la evidencia que respalda la mejora de los resultados del tratamiento en la enfermedad oligometastásica generalmente se ha limitado a estudios observacionales no aleatorizados.

El estudio SABR-COMET [52, 53] reportó un aumento notable en la OS a cinco años y una media de tiempo de OS casi dos veces mayor en el caso de SBRT que con RT estándar. Sin embargo, las tasas generales de EA de grado ≥ 2 relacionados con el tratamiento aumentaron significativamente en el grupo de SBRT, con tres muertes como resultado de la toxicidad. Entre estas muertes, dos se relacionaron directamente con la función pulmonar (neumonitis y absceso pulmonar por radiación). No hubo diferencias en la QoL. La principal limitación de este estudio era el hecho de que incluía poblaciones mixtas de pacientes con diferentes tipos de tumor metastásico (43 % en SBRT y 53 % en RT convencional). Podría ser que diferencias histológicas específicas en la biología tumoral influyeran en los resultados de la radiación estereotáctica. La SBRT y la RT convencional se aplicaron como monoterapia, pero los pacientes habían recibido previamente varios tratamientos según el tipo de cáncer, así como terapia sistémica paliativa. Cabe mencionar que la RT convencional o estándar en este estudio consiste en dosis de paliación de 30 Gy en 10 fracciones a 8 Gy en 1 fracción y, por tanto, inferiores biológicamente a las administradas mediante SBRT aunque generalmente administradas a un volumen mayor.

Dado que la población de este estudio estuvo compuesta por pacientes con un tumor primario controlado y con una a cinco lesiones metastásicas (el 47 % de todas las metástasis estaban localizadas en el pulmón) y las intervenciones tuvieron un objetivo diferente (para SBRT, lograr controlar la enfermedad; para RT paliativa, aliviar los síntomas o prevenir complicaciones anticipadas de la progresión), la aplicabilidad de la evidencia a la población destinataria es limitada.

Aunque se necesitan más ensayos, la evidencia emergente respalda la existencia de un estado oligometastásico en que la SBRT podría ser una herramienta valiosa con finalidad curativa. Sin embargo, los pacientes y médicos que estén considerando el tratamiento deben tener en cuenta las posibles toxicidades para evitar la mortalidad relacionada con el tratamiento.

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata primario localizado

La evidencia utilizada en este informe para evaluar la efectividad clínica y la seguridad de la SBRT en comparación a la RT convencional en PCa primario localizado provino de dos RCT, el ensayo HYPO-RT-PC y el ensayo PACE-B (descrito en tres artículos), [54–56], así como de tres estudios comparativos retrospectivos con análisis con PSM [57-59]. No se identificó ningún estudio que utilizara la cirugía como comparador.

Los estudios incluidos tenían una serie de puntos fuertes: (i) cubrían en conjunto casi todos los desenlaces considerados de interés según el alcance del proyecto; (ii) la mayoría tuvo un seguimiento prolongado, y (iii) dos estudios analizaron tanto la toxicidad aguda como la tardía, lo que permitió una evaluación más fiable de estos

resultados, al provenir de los mismos pacientes y haberse medido con las mismas herramientas y, probablemente, en las mismas condiciones. Igualmente, tanto los estudios incluidos como la evaluación en sí presentan limitaciones. Primero, los estudios incluidos no eran homogéneos con respecto a la dosis total de SBRT utilizada (35-42,7 Gy) o al número de fracciones (cinco o siete), ni había homogeneidad en las dosis utilizadas para el comparador, con dosis de entre 62 Gy en 20 fracciones (MHFRT) a 79,2 Gy en 42 fracciones. En segundo lugar, los tres estudios observacionales permitieron el uso concomitante de ADT y RT [57-59], pero no los RCT [54-56]. Esto pudo afectar la comparabilidad de los resultados entre estudios. Por último, los estudios incluyeron pacientes con diferentes grupos de riesgo según la escala de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y estadios tumorales TNM, y no presentaron los resultados desglosados según los distintos grupos. Existe pues la posibilidad de que los efectos de la SBRT difieran según el tipo de paciente o estadio del tumor. En cuanto a la calidad de los estudios, los dos RCT tenían un diseño sólido y una alta validez interna. Sin embargo, no hubo cegamiento de participantes ni investigadores con respecto a la asignación del tratamiento, lo que podría plantear un problema principalmente en relación con los resultados poco objetivos como la toxicidad, los síntomas del paciente y la QoL, y, en menor medida, también en relación con aquellos que implican evaluación clínica o evaluación por imágenes. Para estos resultados, por lo tanto, se consideró que estos estudios presentaban un riesgo de sesgo potencialmente alto. En cuanto a los tres estudios retrospectivos comparativos, no quedaba claro si los pacientes con covariables faltantes fueron excluidos del estudio en la etapa de selección de participantes, ni qué impacto podría haber tenido esto en los resultados.

La SBRT, en las condiciones utilizadas en los estudios incluidos en esta evaluación, no proporcionó un beneficio en términos de mortalidad en comparación con otras formas de RT que implican mayores dosis de radiación y más fracciones. En cuanto a la morbilidad y el control tumoral, tres estudios abordaron la progresión o la recurrencia de la enfermedad y los resultados no indicaron un beneficio de SBRT en comparación con RT convencional. Además, se incluyeron dos RCT que abordaban los síntomas tempranos tanto urinarios como gastrointestinales y sexuales; uno de los dos también abordó los síntomas tardíos. El RCT HYPO-RT-PC reportó que un mayor porcentaje de pacientes del grupo SBRT experimentaba un deterioro clínicamente relevante en los síntomas intestinales generales al final del tratamiento en comparación con el grupo CFRT aunque ya no hubo diferencias entre grupos en los seguimientos posteriores hasta los seis años. El mismo estudio mostró que los síntomas sexuales aumentaron desde el inicio hasta el final del seguimiento, pero el patrón de aumento era comparable en ambos grupos de tratamiento.

Se realizó una evaluación del efecto de la SBRT sobre la QoL y el dolor genéricos relacionados con la salud con base en un único estudio. El RCT HYPO-RT-PC mostró un mayor porcentaje de pacientes con un deterioro clínicamente relevante en la QoL global y un aumento clínicamente relevante del dolor al final del tratamiento en el grupo SBRT y no en el grupo CFRT. Al igual que con los síntomas intestinales generales, la diferencia entre grupos ya no era evidente en los seguimientos posteriores hasta los seis años.

En términos de seguridad, tres de los seis estudios sobre PCa primario incluidos en esta evaluación analizaban los resultados de toxicidad aguda rectal, gastrointestinal, urinaria o eréctil [54, 55, 59], dos de los cuales también analizaron la toxicidad tardía [54, 59]. Se mostraron diferencias estadísticamente significativas en [55] entre grupos de tratamiento en términos de toxicidad temprana. La SBRT tuvo peores resultados que la CFRT o la MHFRT; hubo más pacientes que experimentaron toxicidad gastrointestinal y genitourinaria severa (grado 2 o superior) después de la RT, aunque hubo una recuperación en la semana doce posterior a la RT. Con respecto al entorno tardío, un mayor porcentaje de pacientes del grupo SBRT experimentó una toxicidad GU leve, mientras que más pacientes del grupo MHFRT experimentaron toxicidad genitourinaria grave [59]. El patrón de toxicidad a lo largo del tiempo parecía ser similar entre los grupos de tratamiento. El deterioro severo de la función eréctil aumentó con el tiempo, independientemente del tipo de RT utilizado [54]. La toxicidad intestinal y urinaria grave aumentó al final del tratamiento y disminuyó después, con la excepción de un segundo pico de toxicidad urinaria observado un año después de la RT en el grupo SBRT en solo uno de los estudios [54].

Las poblaciones inscritas en los estudios incluidos no diferían sustancialmente de la población destinataria. Sin embargo, no estaba claro si los entornos donde se llevaron a cabo los estudios reflejaban completamente los entornos donde se utilizará normalmente la tecnología. El equipo autor considera que la aplicabilidad de los resultados también dependerá de la similitud en términos de características del tratamiento (es decir, sistema de administración, dosis total y frecuencia, y uso simultáneo o no de ADT) entre los estudios evaluados y la práctica clínica.

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares

Solo se identificó un estudio sobre tumores con oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata [60]. Una limitación de ese estudio a efectos de la presente evaluación era que el grupo de intervención incluyó tanto a pacientes tratados con SBRT como con cirugía. Dado que los resultados para el grupo de intervención no se presentaron desagregados, estos no reflejan únicamente los efectos de la SBRT. El pequeño tamaño de la muestra

(treinta y un pacientes por grupo) también debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados. No obstante, el hecho de que el 80 % de los pacientes del grupo de intervención fueran tratados con SBRT ($n = 25$ de 31), y que este fuera el único estudio identificado en esta población, apoyó la decisión de incluirlo en la evaluación.

Los resultados del estudio indicaron que la SBRT fue superior a la AS en la desaceleración de la progresión de la enfermedad, pero no proporcionó ventajas en términos de QoL. Sin embargo, estos resultados deben considerarse con cautela porque el 20 % de los pacientes del grupo de intervención recibieron cirugía y no SBRT. No se pudo hacer una comparación de los resultados de seguridad, porque no se reportó toxicidad para el grupo de AS [60].

No está claro si el entorno en el que se llevó a cabo el estudio refleja plenamente el entorno en el que se utilizará habitualmente la tecnología. La aplicabilidad de la evidencia a la población destinataria era baja, porque el estudio incluía tanto a pacientes con metástasis ganglionares como con metástasis no ganglionares y no todos los pacientes del grupo de intervención recibieron SBRT.

Cáncer de hígado

Cáncer de hígado primario localizado

Se incluyeron seis estudios [61-66], todos con diseño no aleatorizado, que comparaban la SBRT con TACE o cirugía. No se encontraron estudios comparando la SBRT con otras modalidades de RT. La mayoría de los resultados no eran comparables entre estudios debido a la heterogeneidad en cuanto a las características de la intervención (número de fracciones y dosis), los comparadores, seguimiento, riesgo del tumor o desenlaces reportados. Al analizar la OS a cinco años, la mayoría de los estudios no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre intervenciones, excepto un estudio que observó una mayor supervivencia después de RES en comparación con SBRT [63] en pacientes con uno a tres HCC de ≤ 3 cm. En cuanto a la PFS, dos estudios que compararon SBRT + TACE frente a TACE mostraron mejor PFS a los tres años en pacientes tratados con SBRT + TACE [62, 65], aunque los datos de los tumores analizados no eran completamente comparables. Los demás estudios que reportaron resultados sobre PFS no fueron concluyentes: unos mostraron diferencias significativas en términos de PFS, mientras que otros mostraron mejores porcentajes de PFS en pacientes tratados con SBRT. Se identificaron tres estudios, también considerablemente heterogéneos en cuanto a diseño, intervenciones, seguimientos y comparadores, que reportaron resultados sobre LC [62, 64, 66]. A los cinco años, se observó un mejor LC en pacientes tratados con SBRT + TACE en comparación con TACE en pacientes con HCC pequeño y, por lo tanto, SBRT + TACE podría considerarse una modalidad de tratamiento alternativa [62]. Los otros dos estudios mostraron mejores resultados con SBRT en comparación con TACE a dos años [66] y sin diferencias a un año en los tumores de riesgo intermedio y alto (categorías B y C, respectivamente, según el estadije BCLC, Barcelona-Clinic Liver Cancer) [64]. Este último estudio reportó también la mortalidad a un año y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con BCLC B tratados con SBRT frente a TACE. El estudio no evaluó los datos de pacientes con BCLC B porque tenían invasión vascular y diseminación extrahepática. [64]. El estudio presentaba, como limitaciones, el ser un estudio monocéntrico y con bajo tamaño de muestral después del PSM.

En cuanto a la seguridad, solo tres de los seis estudios incluidos proporcionaron información sobre toxicidad y EA, pero no fue posible calcular el porcentaje de pacientes que sufrieron EA en cada estudio. Dos de los estudios presentaron el mismo diseño, la misma intervención (SBRT) y comparador (TACE) y datos sobre toxicidad aguda urinaria y digestiva [64,66]. La toxicidad aguda más frecuente en pacientes tratados con SBRT en ambos estudios fue el sangrado por úlcera gástrica, en tres pacientes de cada estudio. Se observaron otras toxicidades agudas, pero poco comunes, asociadas al uso de ambas tecnologías. En ocasiones, varios EA eran atribuibles a un solo paciente. Uno de los estudios indicó que la toxicidad aguda fue más común después de TACE que después de SBRT debido a la invasividad del procedimiento con TACE [66]; el otro estudio también observó más dolor abdominal, náuseas y vómitos en pacientes tratados con TACE que con SBRT [64]. En cuanto a las toxicidades de grado 3 o superior, un estudio [66] reportó EA más frecuentes y graves en el grupo TACE que en el grupo SBRT, mientras que otro [65] concluyó que el riesgo de toxicidad era bajo en ambos grupos de tratamiento (SBRT + TACE frente a TACE) y se relacionó con estados reversibles transitorios. Ambos estudios [65, 66] no eran directamente comparables por presentar diferencias en lo que respecta a las intervenciones, riesgo tumoral y tamaño del tumor (diámetro medio del tumor 2,5 cm frente a 10 cm).

En todos los estudios incluidos faltaba información sobre la QoL, lo que impidió la evaluación de este desenlace.

En general, las poblaciones contempladas en los estudios incluidos no diferían de la población destinataria, pero la aplicabilidad de los resultados debería evaluarse caso por caso según las diferencias entre los estudios incluidos y los pacientes concretos que tratar.

En cuanto a la relevancia de la evidencia y las limitaciones encontradas, la mayoría de los estudios incluidos eran retrospectivos y no aleatorizados; la decisión entre la asignación del paciente en cada grupo de tratamiento dependía de varios factores y se realizó a criterio del médico. Se aplicaron PSM o IPTW para balancear los potenciales factores confusores. Sin embargo, es posible que el riesgo de sesgo no se haya evitado por completo. Por lo tanto, es importante confirmar los resultados de estos estudios, idealmente con estudios de diseño prospectivo y aleatorizado para aumentar la calidad de la evidencia. Algunos estudios mostraban riesgo de sesgo de selección y riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas. En un estudio, el protocolo de aplicación del procedimiento TACE sufrió variaciones a lo largo del estudio [61, 63, 64, 66].

Algunos de los estudios eran monocéntricos [61, 63, 64, 66] y con tamaños muestrales reducidos, lo que conllevaba el riesgo de no poder detectar diferencias significativas entre tratamientos. Por el contrario, algunos estudios multicéntricos indicaron que había variación en los dispositivos utilizados en las múltiples instituciones; aun así, todos los procedimientos fueron realizados por el mismo operador en los hospitales individuales y no hubo diferencias en los métodos de tratamiento. Otra limitación estaba relacionada con el seguimiento: algún estudio tuvo seguimientos más cortos para pacientes con una intervención en comparación con la otra, lo que puede haber subestimado los EA a largo plazo [64].

Tumores con oligometástasis, con al menos una en el hígado

Se incluyó un único estudio sobre metástasis en el hígado [67], prospectivo, de fase II, que investigaba si la RT (SBRT o IMRT) podría mejorar la PFS en pacientes con cáncer de mama oligometastásico con metástasis en varias localizaciones, incluida el hígado. Este estudio se incluyó debido a la falta de evidencia de metástasis en el hígado, pero presentaba limitaciones evidentes: no se realizaba una comparación entre la SBRT y la IMRT, con lo que no se pudieron extraer conclusiones sobre las diferencias entre intervenciones. Además, solo el 5,4 % de las lesiones metastásicas se encontraban en el hígado, lo que implica que la aplicabilidad de la evidencia a la población destinataria es baja. El estudio concluyó que la RT (SBRT o IMRT) podía lograr PFS a largo plazo a uno y dos años sin una toxicidad significativa, pero que era necesario realizar más estudios, especialmente RCT.

Lagunas de conocimiento

La elaboración del presente informe ha permitido identificar algunas dificultades a la hora de llevar a cabo con éxito estudios comparativos de la SBRT frente a otras terapias, capaces de aportar evidencia de alta calidad. Por una parte, se ha puesto de manifiesto que el reclutamiento de participantes puede ser un factor limitante para elaborar tales estudios, tal y como sucedió con los ensayos STARS (NCT00840749) y ROSEL (NCT00687986), cerrados prematuramente debido al bajo reclutamiento. Por otra parte, se admite que por las intrínsecas características de la administración de la RT difícilmente puede aplicarse el ciego a investigadores y especialmente a pacientes en estudios con SBRT y comparadores. Por ello, se considera complicado conseguir resultados libres de sesgo en relación con desenlaces poco objetivos como la toxicidad, los síntomas del paciente o la QoL y, en menor medida, también en relación con aquellos que implican evaluación clínica o evaluación por imágenes. Si bien un cegamiento completo no va a ser posible, se puede intentar conseguir, por ejemplo, el cegamiento del personal implicado en la evaluación de imágenes.

De cara a futuros estudios, el equipo autor del presente informe considera de gran importancia definir las poblaciones de estudio en detalle para poder sacar conclusiones más precisas en función del tipo de paciente o tumor. En este sentido, también resulta relevante registrar y reportar cualquier tratamiento concomitante que esté recibiendo el paciente o haya recibido con anterioridad. Además, se formulan a continuación algunas recomendaciones concretas para cada tipo de tumor.

Cáncer primario de pulmón localizado (estadio I o II)

Se puede considerar realizar estudios con diseño aleatorizado para sumarse a los dos estudios existentes hasta la fecha [31, 32] y a los dos estudios en marcha identificados, y confirmar si la SBRT se asocia a una mayor supervivencia.

Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en bronquios y pulmones

Idealmente se recomienda realizar un RCT, dada la ausencia de estudios con este diseño en esta población. Cabe destacar que en estos momentos existe un RCT en marcha. Es aconsejable definir las poblaciones de pacientes con precisión, para poder estudiar si los resultados de efectividad, y sobre todo los de toxicidad, difieren según el tipo de paciente o características del tumor.

Cáncer de próstata primario localizado

Dado que la SBRT parece asociarse a una mayor toxicidad aguda que la RT convencional, sería de interés realizar estudios destinados a investigar tales toxicidades en mayor detalle y formas de prevenirlas o paliarlas. En este sentido, los cuatro estudios en marcha identificados en relación con esta subpoblación tienen como uno de sus objetivos evaluar las toxicidades agudas y tardías de la SBRT.

No se ha identificado ningún estudio que compare la SBRT con la cirugía, por tanto, se deben considerar nuevos estudios que aborden esta comparación.

Cabe mencionar que la esperanza de vida en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata localizado es larga. Los estudios con SBRT precisan un largo seguimiento (posiblemente diez años o más) para poder determinar diferencias en progresión de la enfermedad y sobre todo en supervivencia. Será necesario esperar a los resultados a largo plazo de los estudios en marcha para poder sacar conclusiones más definitivas.

Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares

No se ha encontrado evidencia sobre tumores primarios en cualquier localización que hagan metástasis en la próstata. En este informe se han considerado por lo tanto las oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata. El único estudio que cumplía con los criterios de inclusión tenía un tamaño muestral pequeño y no presentaba resultados desagregados entre pacientes que habían sido tratados con SBRT frente a cirugía. Se espera que los dos estudios en marcha identificados aporten resultados específicos de la SBRT en este tipo de subpoblación.

Cáncer de hígado primario localizado

No se ha identificado ningún estudio con diseño aleatorizado ni ninguno que haya reportado resultados sobre la QoL. Los seis estudios en marcha identificados son RCT, y, por tanto, cabe esperar que se obtenga evidencia con menor riesgo de sesgo. Se aconseja considerar la QoL como uno de los desenlaces que estudiar.

Tumores con oligometástasis, con al menos una en el hígado

Debido a la falta de estudios que cumplieran con los criterios de inclusión predefinidos para esta subpoblación, se incluyó en el informe un estudio que estudiaba la RT (SBRT e IMRT) en pacientes con metástasis en hígado y en otras localizaciones. Los resultados no se presentaban de forma desagregada según tipo de RT ni según localización de la metástasis. Por tanto, no existe evidencia clara sobre la eficacia/efectividad y seguridad de la SBRT en oligometástasis en hígado. Se espera que el estudio en marcha identificado (SABRT-COMET3) presentará resultados comparativos entre SBRT y SOC. Se recomienda que los estudios futuros presenten los resultados de forma desagregada según localización de la metástasis.

Aplicabilidad de los resultados de seguridad y eficacia/efectividad

La valoración de la aplicabilidad de los resultados de seguridad y eficacia/efectividad de los estudios incluidos se adoptó del informe EUnetHTA y se presenta en la Tabla 3. Dicha valoración tiene en cuenta si la población incluida, intervención evaluada, comparadores empleados, presentación de resultados y el entorno en el que se desarrolla el estudio pueden influir en la seguridad y eficacia/efectividad de la intervención evaluada.

Tabla 3. Tabla resumen de la aplicabilidad de los estudios incluidos en los dominios de seguridad y eficacia/efectividad

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Cáncer primario de pulmón localizado (estadio I o II)	
Población	<p>En los estudios que compararon SBRT con RT, las poblaciones investigadas en los estudios no diferían sustancialmente de la población destinataria; por lo tanto, los hallazgos son generalizables a la población destinataria.</p> <p>En los estudios de SBRT frente a cirugía, la elección de la intervención se basó en el estado de los pacientes: los considerados operables se sometieron a cirugía y los considerados inoperables o no dispuestos a someterse a una resección se sometieron a SBRT. Al mismo tiempo, en la mayoría de los estudios, los criterios para realizar el PSM no</p>

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
	incluían factores pronósticos, como la localización del tumor o el ECOG de los pacientes, que pudieran contrarrestar esas discrepancias, reduciendo así la aplicabilidad de la evidencia a la población destinataria.
Intervención	La SBRT fue la intervención en todos los estudios. Las dosis totales permitidas oscilaron entre 48 y 70 Gy, y se prescribieron en diferentes números de fracciones. La mayoría de los estudios no proporcionaban información sobre el dispositivo utilizado.
Comparadores	De los tres estudios que compararon SBRT con RT, dos utilizaron RT estándar y uno 3D-CRT como comparador. Las dosis totales permitidas oscilaron entre 60 y 70 Gy (1,8-2,5 Gy por fracción). La resección fue el comparador en dieciocho estudios, incluyéndose todas las aproximaciones posibles, incluida la VATS o cirugía abierta: toracotomía, lobectomía, bilobectomía, resección en cuña, neumonectomía o segmentectomía.
Resultados	Los resultados reportados con mayor frecuencia fueron OS, RFS y EA. Los resultados oncológicos se reportaron en periodos de tiempo muy diferentes. Según el estudio, la OS se reportó a los uno, dos, tres, cinco y diez años, y la RFS a los tres, cinco y diez años. El periodo de seguimiento de las complicaciones/EA fue muy corto.
Contexto	Los estudios provinieron de diferentes países europeos y también de los EE. UU. y Asia. Los entornos clínicos no se describieron en los estudios.
Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en bronquios y pulmones	
Población	Se incluyeron en el estudio pacientes con un tumor primario controlado y de una a cinco lesiones metastásicas (el 47 % de todas las metástasis se localizaron en el pulmón); por lo tanto, se redujo la aplicabilidad de la evidencia a la población destinataria.
Intervención	Todos los sitios de enfermedad metastásica se trataron con SBRT con el objetivo de controlar la enfermedad y minimizar las posibles toxicidades. Las dosis permitidas oscilaron entre 30 y 60 Gy en tres a ocho fracciones, según el tamaño y la ubicación del objetivo; no había que exceder las dosis de tolerancia tisular normal. No se proporcionó información sobre el dispositivo utilizado.
Comparadores	El comparador fue RT administrada de acuerdo con los principios estándar de radiación paliativa. El objetivo era aliviar los síntomas o prevenir las complicaciones anticipadas de la progresión; los fraccionamientos dependían de la localización y la indicación del tumor, y oscilaban entre 8 Gy en una fracción y 30 Gy en diez fracciones. Los pacientes del grupo de control no debían recibir SBRT o dosis de radiación radical.
Resultados	Los principales resultados considerados fueron la OS, la QoL (evaluada según la evaluación funcional de la terapia del cáncer: general), toxicidad (evaluada según CTCAE v.4) y PFS. Los pacientes fueron examinados cada tres meses después de la aleatorización durante los primeros dos años y posteriormente cada seis meses. El periodo de seguimiento fue de diez años, mientras que los datos publicados se basaron en un seguimiento de cinco años.
Contexto	El estudio se realizó en Europa, Canadá y Australia. La calidad del tratamiento se aseguró con base en los planes de tratamiento simulados completados para cada centro que se unió al estudio y un requisito para la revisión institucional por pares de todos los planes de SBRT.
Cáncer de próstata primario localizado (estadio I o II)	
Población	Las poblaciones incluidas en los estudios no difirieron sustancialmente de la población destinataria; por lo tanto, los hallazgos pueden generalizarse a la población destinataria.
Intervención	La SBRT fue la intervención estudiada en todos los estudios. Las dosis totales permitidas oscilaron entre 35 y 42,7 Gy, y se prescribieron en diferentes números de fracciones (cinco o siete) y diferentes frecuencias. Tres estudios permitieron el uso concomitante de ADT, mientras que los dos RCT no lo permitieron; esto podría afectar la comparabilidad de los resultados.
Comparadores	En todos los estudios, los comparadores fueron otras formas de RT que aplicaron dosis mayores en más fracciones. Las dosis podían ser tan bajas como 62 Gy en 20 fracciones (MHFRT), o tan altas como 79,2 Gy. Tres estudios permitieron el uso concomitante de ADT, mientras que los dos RCT no lo permitieron; esto podría afectar la comparabilidad de los resultados. No hubo ningún estudio que abordara la cirugía como comparador.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Resultados	Los resultados reportados con mayor frecuencia fueron OS (cinco de seis estudios), control bioquímico (tres de seis estudios), síntomas urinarios e intestinales (tres de seis) y toxicidad (cuatro de seis). La OS se reportó a uno, tres, cinco y ocho años; control local a los tres y cinco años; síntomas hasta seis años, y toxicidad hasta cinco años. Sería recomendable la medición de la toxicidad durante un periodo más largo. Los estudios HYPO-RT-PC y PACE-B planificaron esta evaluación de toxicidad a largo plazo.
Contexto	Los pacientes incluidos en los dos RCT eran de Suecia, Dinamarca, el Reino Unido, Irlanda y Canadá. Los pacientes incluidos en los estudios comparativos no aleatorizados procedían de los EE. UU. e Italia. No había suficiente información para confirmar si estos contextos reflejan aquellos en los que normalmente se utilizará la intervención.
Cáncer de próstata con oligometástasis ganglionares	
Población	Los pacientes reclutados en el estudio tuvieron recurrencia bioquímica después del tratamiento primario del PCa con intención curativa y tres o menos lesiones metastásicas extracraneales en la PET-CT con colina. En el 55 % de la población, las metástasis eran ganglionares. En el resto no eran ganglionares; por lo tanto, la aplicabilidad de la evidencia a la población destinataria fue limitada.
Intervención	veinticinco de treinta y un pacientes del grupo de intervención recibieron SBRT como terapia. Los restantes seis fueron operados. La dosis total administrada fue de 30 Gy en 3 fracciones; las fracciones se separaron en >48 h y <96 h. No se proporcionaba información sobre el dispositivo utilizado.
Comparadores	La vigilancia incluyó examen clínico del paciente y medición del PSA sérico cada tres meses.
Resultados	Los resultados estudiados fueron el control local de la enfermedad, la QoL, la supervivencia libre de ADT y la toxicidad aguda. El promedio de tiempo de seguimiento fue de tres años (RIQ 2,3-3,8 años), aunque el artículo reportó la QoL hasta un año.
Contexto	El estudio se llevó a cabo en seis instituciones belgas. No había suficiente información para confirmar si estos contextos reflejan aquellos en los que normalmente se utilizará la intervención.
Cánceres primarios localizados (carcinoma hepatocelular en estadio I o II)	
Población	Los pacientes de los estudios no diferían considerablemente de la población destinataria en el plan del proyecto.
Intervención	La mayoría de los estudios utilizaron SBRT como intervención. Dos estudios utilizaron una combinación de SBRT y TACE como intervención. Las dosis se administraron hasta 60 Gy y la mayoría de las intervenciones se administraron en de tres a cinco fracciones. Dos estudios utilizaron CyberKnife®.
Comparadores	Se compararon cuatro estudios con TACE (dos SBRT frente a TACE y dos SBRT + TACE frente a solo TACE) y dos estudios se compararon con RES, realizados como hepatectomías parciales. TACE se administró de manera diferente según el estudio: una triple mezcla convencional que comprende cisplatino, doxorubicina y mitomicina-C; una mezcla de adriamicina y lipiodol con Gelfoam®, infusión de lipiodol, perlas liberadoras de fármacos TACE o una mezcla de cisplatino con lipiodol.
Resultados	Tres ensayos reportaron resultados de efectividad y seguridad, y los restantes tres ensayos solo reportaron resultados de efectividad. Los resultados más frecuentemente estudiados fueron OS a cinco años, PFS a dos, tres o cinco años, supervivencia libre de enfermedad, mortalidad a un año, control local a uno, dos o cinco años, toxicidad y EA.
Contexto	Los estudios incluidos se publicaron entre 2017 y 2019 y se originaron en China (n = 2), EE. UU. (n = 1), Corea del Sur (n = 1), Japón (n = 1) y Alemania (n = 1).
Tumores con oligometástasis (estadio IV), con al menos una en hígado	
Población	Pacientes con cáncer de mama oligometastático con cinco o menos metástasis en varios sitios. Solo el 5,4 % de las lesiones metastásicas se encontraron en el hígado, lo que redujo la aplicabilidad del dominio de la población.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Intervención	Las metástasis tumorales en cuarenta y cuatro pacientes fueron tratadas con 30-45 Gy en SBRT en tres fracciones.
Comparadores	Diez pacientes fueron tratados con IMRT, pero los resultados de SBRT e IMRT no se presentaron desglosados en el estudio, lo que hace imposible comparar los resultados entre intervenciones. La IMRT se administró en veinticinco fracciones con una dosis total de 60 Gy.
Resultados	El resultado analizado fue la PFS a uno y dos años; el estudio tuvo un seguimiento de treinta meses (intervalo, de seis a cincuenta y cinco meses).
Contexto	El estudio era un estudio multicéntrico prospectivo de fase II realizado en Italia en 2017.
<p>Abreviaturas: 3D-CRT = radioterapia fraccionada convencional; ADT = terapia de privación de andrógenos; EA = evento adverso; ECOG = grupo de oncología cooperativa del este; IMRT = radioterapia, de intensidad modulada; MHFRT = RT moderadamente hipofraccionada; OS = supervivencia global; PET-CT = tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; PFS = supervivencia libre de progresión; PSA = antígeno prostático específico; PSM = pareamiento por puntaje de propensión; QoL = calidad de vida; RCT = ensayo controlado aleatorio; RES = resección hepática; RFS = supervivencia libre de recurrencia; RT = radioterapia; SBRT = radioterapia corporal estereotáctica; TACE = quimioembolización transarterial; VATS = toracoscopia asistida por vídeo.</p>	

5.3 Discusión de las consideraciones de implementación

Aspectos económicos

Una vez revisada la escasa evidencia bibliográfica que se ajusta a los criterios de inclusión del presente informe en relación con el coste-efectividad de la SBRT frente a otras opciones terapéuticas, destaca la presencia de multitud de limitaciones y posibles sesgos que limitan la aplicabilidad a nuestro medio, así como el hecho de que en los estudios se realizan una serie de asunciones que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar los hallazgos.

En primer lugar, existe una falta de armonización de precios y divisa comparativa, siendo el rango de coste muy variable. Por otra parte, es frecuente no identificar en los estudios de SBRT la metodología utilizada para la técnica, lo que podría contribuir en la diferencia de los precios objetivos (por ejemplo, SBRT con técnica *tracking* y marcas fiduciales frente a SBRT con escáner 3D). En España no se ha realizado ningún estudio de coste-efectividad de SBRT hasta la fecha, con lo cual no es factible hacer ninguna comparación real. Podrían ser generalizables los resultados de los estudios realizados en Europa (concretamente Francia), dada la similitud de los medios disponibles y la población. El equipo asesor considera que la dificultad existente en España para tener precios unificados entre comunidades y para evaluar los costes de la actividad asistencial supone una limitación a la hora de elaborar un estudio de coste-efectividad en el país.

En segundo lugar, el equipo asesor señala que la SBRT requiere de formación y del uso de unos recursos específicos, lo que implica una reorganización de todas las etapas del tratamiento radioterápico, desde la simulación, la planificación y el tiempo en máquina necesario para el tratamiento. En la SBRT, el sistema de inmovilización suele ser más caro que el sistema de inmovilización convencional (entre cien y doscientos euros más por paciente); además, puede ser necesaria la colocación de marcas fiduciales para la correcta administración del tratamiento, lo que también encarece el manejo de los pacientes. Por otra parte, en ocasiones es necesario, para planificar el tratamiento, la utilización de fusión de imágenes de RM/PET-CT, pero no se estima que este aspecto conlleve un mayor coste en el tratamiento debido a que normalmente ya forma parte del estudio basal del paciente. En contraposición, en comparación con la cirugía, el manejo con SBRT no genera en general costes de ingreso hospitalario ni de curas posquirúrgicas y posiblemente se asocia a una pérdida económica menor al no implicar una estancia hospitalaria que imposibilite seguir con la vida laboral activa durante ese periodo.

Aspectos organizativos

Según la evaluación del equipo asesor, la introducción de la SBRT conlleva cambios organizativos que tener en consideración y coincide con la valoración detallada en el informe europeo sobre que el aumento de casos tratados con SBRT frente a cirugía podría modificar el flujo de trabajo de los servicios quirúrgicos. Igualmente, el uso de

la SBRT implica la necesidad de mantenimiento de las unidades de tratamiento, fundamental para garantizar la seguridad y prestaciones al paciente. El fabricante especifica el protocolo de mantenimiento, según la normativa de la Directiva Europea MDD93/42/ECC y en el Real Decreto 1591/2009, y el centro sanitario debe garantizarlo (29). Por lo que respecta a la formación, la SBRT es una técnica compleja que requiere un adecuado conocimiento de sus indicaciones, planificación y administración del tratamiento. El especialista en oncología radioterápica es la autoridad competente en estas, así como en la evaluación de la respuesta y el seguimiento de los enfermos. Por otra parte, se requiere la participación activa de un equipo de radiofísica encargado de la planificación dosimétrica, así como del técnico en radioterapia y dosimetría, que ejecuta una adecuada simulación y administración del tratamiento. En España no es necesario contar con una certificación para realizar la técnica en ninguno de los estamentos. Sin embargo, es recomendable protocolizar el procedimiento y establecer controles de calidad que permitan realizar esta técnica en las condiciones de máxima seguridad. Dado el grado de complejidad de la técnica y la constante demanda asistencial de nuevos procedimientos, la formación continuada de los profesionales sanitarios es fundamental.

Aspectos éticos, sociales o legales

En el caso de que la SBRT no pueda entrar en cartera común, pueden teóricamente aparecer conflictos éticos, al haber centros en España que ya disponen de esta tecnología y centros que no, con lo que la accesibilidad a un tratamiento con SBRT depende del hospital de referencia asignado y su capacidad de asumir a los enfermos o derivarlos a otros centros concertados que sí dispongan de SBRT. De entrar en cartera común, no se espera que la introducción de la SBRT conlleve conflictos sociales porque el acceso a los recursos sanitarios públicos es universal.

En el ámbito legal, en España no se requiere ningún título específico para realizar la técnica, salvo poseer la especialidad en oncología radioterápica. Actualmente, la formación para SBRT, bien sea con *tracking*, *gating*, *dumpening*, etc. la está proporcionando la empresa que vende el sistema y se requiere que radiofísicos y médicos superen estos cursos de capacitación.

6. Conclusiones

Seguridad y eficacia/efectividad

Tras la consideración de los datos del entorno en España y la información adoptada del informe de EUnetHTA (32), se pueden mantener las conclusiones del informe europeo en cuanto a seguridad y eficacia/efectividad de la SBRT frente a las alternativas terapéuticas habituales en cáncer de pulmón, próstata o hígado primario, y en oligometástasis en pulmón, oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata y oligometástasis en hígado.

Cáncer de pulmón

1. La búsqueda sistemática resultó en veintitrés referencias: veintiuna para cáncer de pulmón primario localizado y dos para tumores con oligometástasis que incluyen al menos una en el pulmón. En cáncer primario de pulmón, una referencia correspondía a un RCT de fase II (ensayo SPACE, NCT01920789) y uno a un RCT de fase III (ensayo CHISEL, NCT010114130); diecinueve referencias correspondían a estudios comparativos retrospectivos con PSM. En los tumores con oligometástasis que incluían al menos una en el pulmón, dos referencias correspondían a un RCT de fase II (ensayo SABR-COMET, NCT01446744). Se observó riesgo de sesgo en todos los estudios.
2. La SBRT se comparó con la RT en tres estudios en pacientes con cáncer de pulmón primario: dos RCT y un estudio retrospectivo. En el ensayo CHISEL y en un estudio no aleatorizado, el promedio de OS mostraba una diferencia significativa a favor de la SBRT. Los resultados de la QoL eran incoherentes entre los RCT, con un ensayo reportando peor QoL en el grupo tratado con RT convencional y el otro no mostrando diferencias significativas entre grupos. Se necesita más evidencia para determinar la eficacia/efectividad de la SBRT en esta subpoblación de pacientes.
3. En la comparación de SBRT frente a cirugía, había diecisiete estudios no aleatorizados con PSM disponibles que reportaban la OS; todos menos uno mostraron resultados a favor del grupo sometido a cirugía; algunos alcanzaron la significación estadística entre grupos. Sin embargo, en todos los estudios incluidos, la asignación a los brazos del estudio se asoció con la condición del paciente: los pacientes operables fueron asignados al brazo de resección y los pacientes no operables fueron asignados al brazo de SBRT. Por lo tanto, las poblaciones asignadas a cirugía y a SBRT eran distintas y difícilmente comparables. En pacientes operables en buen estado, la cirugía fue una modalidad de tratamiento superior a la SBRT. Por el contrario, en pacientes inoperables, la SBRT podría ser una opción valiosa que permita el control local del tumor primario. La frecuencia de eventos adversos parecía similar en ambas intervenciones, aunque la evidencia apunta a que la cirugía puede provocar eventos adversos más graves relacionados con el tratamiento.
4. El conjunto de evidencias de la enfermedad metastásica con al menos una metástasis en el pulmón era tan limitado que no fue posible llegar a conclusiones decisivas. El ensayo SABR-COMET mostró una diferencia significativa a favor de la SBRT en términos de OS a cinco años y promedio de PFS; sin embargo, la SBRT se relacionó con un mayor riesgo de toxicidad en comparación con las RT estándar. Los datos disponibles son prometedores, aunque se necesita más investigación.

Cáncer de próstata

1. La búsqueda sistemática resultó en siete referencias: seis para tumores de próstata primario localizado y una para oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata. Tres referencias correspondían a dos RCT de fase III (HYPO-RT-PC y PACE-B), una correspondía a un RCT de fase II (NCT01558427) y las otras tres eran estudios comparativos retrospectivos observacionales con PSM.
2. Para el cáncer de próstata primario localizado, y según la evidencia analizada, la SBRT no fue superior a la RT convencional en términos de mortalidad y morbilidad. En términos de toxicidad y QoL, la SBRT dio peores resultados durante la fase aguda (en las primeras doce semanas tras el tratamiento), pero las

diferencias desaparecieron poco después. La observación en uno de los RCT de que pueda existir un segundo pico de toxicidad urinaria un año después del tratamiento con SBRT debería confirmarse en estudios futuros.

3. En tumores con metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, la SBRT fue superior a la AS en la desaceleración de la progresión de la enfermedad, pero no proporcionó una ventaja en términos de QoL.
4. Los estudios en curso podrían llenar las lagunas de evidencias. Se recomiendan análisis de subgrupos que investiguen la efectividad y seguridad de la SBRT en el cáncer de próstata para diferentes pacientes y estadios tumorales.

Cáncer de hígado

1. La búsqueda sistemática resultó en siete referencias: seis para tumores hepáticos primarios y uno para tumores con oligometástasis con al menos una en el hígado. En cáncer de hígado primario, los estudios eran retrospectivos y utilizaban PSM o IPTW para reducir el riesgo de sesgo. La evidencia encontrada en términos de metástasis hepáticas proviene de un estudio prospectivo de fase II que aportó datos poco útiles para el objetivo de este informe ya que no realizaban un análisis comparativo de las dos intervenciones estudiadas (SBRT e IMRT).
2. En los estudios sobre tumores hepáticos primarios, la SBRT tiende a obtener mejores resultados de toxicidad y menos EA que TACE, probablemente debido a las diferencias en la capacidad invasiva del procedimiento de las tecnologías. En cuanto a mortalidad, los datos sugieren una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre la SBRT y los diferentes comparadores estudiados en términos de OS a cinco años y a un año. Con respecto a los resultados de la progresión de la enfermedad, la SBRT (aplicada de forma individual o en combinación con TACE) parece asociarse a una mejor PFS y LC que TACE, aunque los estudios son heterogéneos. Un estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en la PFS entre los pacientes tratados con SBRT frente a cirugía. Se necesitan más evidencias, especialmente de RCT, para llegar a una conclusión definitiva. No se encontró evidencia con respecto a la QoL.
3. El estudio evaluado referente a la subpoblación con metástasis hepáticas no aportó resultados comparativos entre las dos intervenciones estudiadas (SBRT e IMRT). Se necesita evidencia proveniente de estudios comparativos para esta subpoblación.

Coste-efectividad de la SBRT

1. La evidencia publicada hasta mayo 2021 sobre el coste-efectividad de la SBRT frente a otras opciones terapéuticas en el abordaje de los cánceres objeto de estudio es escasa y presenta potenciales sesgos y limitaciones en la aplicabilidad al contexto español. Aun así, los resultados parecen señalar que en la mayoría de los casos la SBRT es coste-efectiva frente a los comparadores estudiados, bajo las asunciones realizadas.
2. En cáncer de pulmón primario y en estadio temprano, dos estudios concluyen que la SBRT es menos costosa que la cirugía (lobectomía o resección sublobar). Según el primer estudio, la cirugía se asocia a una mayor supervivencia. Aun así, la resección sublobar probablemente no alcanza a ser coste-efectiva en comparación con la SBRT en pacientes marginalmente operables. En cambio, en pacientes candidatos para la lobectomía, esta última podría ser coste-efectiva si efectivamente puede demostrar una mejora en la supervivencia. El segundo estudio, en cambio, concluye que la SBRT es dominante (no solo menos costosa, sino también más efectiva) sobre la lobectomía.
3. Para el tratamiento de la oligometástasis de pulmón, se ha identificado un estudio que concluye que el coste-efectividad de la SBRT depende de la tipología del tumor y de la zona donde se localiza. La SBRT es más coste-efectiva en adenocarcinomas de pulmón de células no pequeñas sin mutación en EGFR. En casos con mutación en EGFR, la SBRT resulta ser marginalmente coste-efectiva.
4. En el tratamiento de tumores primarios de próstata, la SBRT con sistema robótico es coste-efectivo comparado con el régimen estándar en treinta fracciones, asumiendo una seguridad y eficacia/efectividad

equivalentes para ambos sistemas. La SBRT aplicada con sistema robótico tiene un impacto presupuestario mayor que la SBRT que utiliza los sistemas basados en arcos o en campos fijos.

5. No se han encontrado datos de coste-efectividad relativos al tratamiento con SBRT de pacientes con oligometástasis ganglionares secundarias a cáncer de próstata.
6. Para el tratamiento de tumores primarios y oligometastásicos de hígado, la SBRT es coste-efectiva en comparación con la cirugía cuando se asume que ambos tratamientos se asocian a la misma mortalidad y progresión de la enfermedad.
7. Para poder informar de forma más precisa a la toma de decisiones sobre la eficiencia de la SBRT frente a otras opciones terapéuticas, se detecta la necesidad de generar más evidencia, idealmente en el contexto español y mediante estudios que minimicen al máximo los posibles sesgos.

Aspectos organizativos, éticos, sociales o legales

En el ámbito europeo y español, no se estima que la introducción de la SBRT para el cáncer de pulmón, próstata e hígado conlleve conflictos éticos relevantes. Sí será necesario tener en consideración los cambios organizativos que puede implicar, así como las necesidades de formación de los profesionales sanitarios responsables del uso de la técnica y cuidado del paciente, para asegurar una buena praxis, y la necesidad de mantenimiento de los equipos.

7. Referencias

1. ECIS-European Cancer Information System. Incidence and mortality estimates 2020. ECIS. European Commission; 2021. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49.
3. Krzakowski M, Jassem J. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract.* 2019;15(1):20-50.
4. National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG). Diagnosis, staging and treatment of lung cancer. NCEC National Clinical Guideline No. 16. Dublin (Ireland): Department of Health; 2017. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>
5. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122]. London (United Kingdom): NICE; 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>
7. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Supplement 4):iv1-21.
8. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(7):519-27.
9. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 2004;101(S10):2371-490.
10. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-62.
11. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-34.
12. Mancuso A, Perricone G. Hepatocellular Carcinoma and Liver Transplantation: State of the Art. *J Clin Transl Hepatol.* 2014;2(3):176-81.
13. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement 4):iv238-55.
14. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Anaya DA, Anders R, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 5.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2020.
15. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España; 2020. p. 1-21. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf>
16. López-Abente G, Núñez O, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M. La Situación Del Cáncer En España: Informe 2015. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2015. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesCronicas/Documents/informes/cancer2015.pdf>
17. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2014. p. 19-21.
18. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. Madrid: SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
19. Halvorsen PH, Cirino E, Das IJ, Garrett JA, Yang J, Yin FF, et al. AAPM-RSS Medical Physics Practice Guideline 9.a. for SRS-SBRT. *J Appl Clin Med Phys.* 2017;18(5):10-21.
20. Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlentherapie und Onkol.* 2020;196(5):417-20.
21. Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(3):158-73.

22. Jingu K, Matsushita H, Yamamoto T, Umezawa R, Ishikawa Y, Takahashi N, et al. Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:153303381879493.
23. Lodeweges JE, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Groen HJM, Langendijk JA, Widder J. Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases. *J Thorac Oncol*. 2017 Sep;12(9):1442-5.
24. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II. 2020;1-8.
25. Palacios-Eito A, Béjar-Luque A, Rodríguez-Liñán M, García-Cabezas S. Oligometastases in prostate cancer: Ablative treatment. *World J Clin Oncol*. 2019;10(2):38-51.
26. Zhang B, Leech M. A Review of Stereotactic Body Radiation Therapy in the Management of Oligometastatic Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2020 May 4;40(5):2419-28.
27. Ihnát P, Skácelíková E, Tesař M, Penka I. Stereotactic body radiotherapy using the cyberknife® system in the treatment of patients with liver metastases: State of the art. *Onco Targets Ther*. 2018;11:4685-91.
28. Petrelli F, Comito T, Barni S, Pancera G, Scorsetti M, Ghidini A, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2018 Dec;129(3):427-34.
29. Fernández Letón P, Baños Capilla C, Bea Gilabert J, Delgado Rodríguez JM, De Blas Piñol R, Martínez Ortega J, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) Recommendations of the Spanish Society Of Medical Physics (SEFM) on Implementation and clinical use. *Rev Física Médica*. 2017;18(2):77-142.
30. Viceconsejería de Asistencia Sanitaria. Expediente AM radioterapia 2014: Resolución de adjudicación del acuerdo marco para la selección de proveedores de servicios sanitarios de procedimientos terapéuticos de oncología, a realizar mediante concurso abierto por pluralidad de criterios, modalidad. Madrid: Consejería de Salud. Servicio Madrileño de Salud. Comunidad Autónoma de Madrid, 19 de diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.madrid.org/contratos-publicos/1354344792046/1245472924202/1354394748210.pdf>
31. Osakidetza. Tarifas para facturación de Servicios Sanitarios y Docentes de Osakidetza para el año 2020. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza. Gobierno Vasco; 2019. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_servic_para_empresas/es_def/adjuntos/LIBRO-DE-TARIFAS_2020_osakidetza.pdf
32. EUnetHTA OTCA25 Authoring Team. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung, prostate and liver cancer. Collaborative Assessment. Diemen (The Netherlands): European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2021. Disponible en: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2022/01/OTCA25_SBRT_final-version-report_20012022.pdf?x69613
33. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Avalia-T. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2016. Disponible en: https://avalia-t.sergas.gal/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf
34. EUnetHTA. Joint Action on HTA 2012 - 2015 HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Date. Diemen (The Netherlands): European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2015. Disponible en: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/WP4_MSP_-Final.pdf
35. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Levels of evidence: Internal Validity of Randomized Controlled Trials. Diemen (The Netherlands): European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2015. p. 1-33. Disponible en: <https://www.eunethta.eu/internal-validity-of-randomised-controlled-trials/>
36. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
37. EUNETHA. Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions. Diemen (The Netherlands): European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2015. Disponible en: <https://www.eunethta.eu/internal-validity-of-non-randomised-studies-nrs-on-interventions-guideline-final-jul-2015/>
38. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Vitoria-Gasteiz: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBAs). Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/04/Informe-OSTEBA.-FLC-3.0.pdf>

39. Smith BD, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Cost-effectiveness of stereotactic radiation, sublobar resection, and lobectomy for early non-small cell lung cancers in older adults. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(4):324–31.
40. Paix A, Noel G, Falcoz P-E, Levy P. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and surgery for medically operable early stage non small cell lung cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018;128(3):534–40.
41. Lester-Coll NH, Rutter CE, Bledsoe TJ, Goldberg SB, Decker RH, Yu JB. Cost-Effectiveness of Surgery, Stereotactic Body Radiation Therapy, and Systemic Therapy for Pulmonary Oligometastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(2):663–72.
42. Sharieff W, Greenspoon JN, Dayes I, Chow T, Wright J, Lukka H. The Technique, Resources and Costs of Stereotactic Body Radiotherapy of Prostate Cancer: A Comparison of Dose Regimens and Delivery Systems. *Technol Cancer Res Treat*. 2016;15(1):171–8.
43. Jin H, Chalkidou A, Hawkins M, Summers J, Eddy S, Peacock JL, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy Compared with Surgery and Radiofrequency Ablation in Two Patient Cohorts: Metastatic Liver Cancer and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021 Mar;33(3):e143–54.
44. Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Libro Blanco de la Oncología Radioterápica en España. Madrid: Fundación Española de Oncología Radioterápica (FEOR); 2021. Disponible en: <https://seor.es/libros-seor/libro-blanco-de-la-oncologia-radioterapica/>
45. Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE), núm. 262, de 31 de octubre de 2019. p. 120840-56. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2019-15604.

Se recuerda al lector que las referencias bibliográficas provenientes del informe europeo, indicadas entre corchetes «[]» a lo largo del presente informe, no aparecen citadas en este apartado. Se dirige al lector al [informe europeo](#).

8. Anexos

Anexo 1. Preguntas de investigación abordadas en el informe de EUnetHTA

ANEXO 1.1. Preguntas de investigación sobre descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

Elemento	Pregunta de investigación
A0002	¿Cuál es el tipo de cáncer abordado en la presente evaluación?
A0004	¿Cuál es el curso natural de la enfermedad?
A0005	¿Cuáles son los síntomas y la carga de la enfermedad para la sociedad?
A0024	¿Cómo se diagnostica actualmente la enfermedad de acuerdo con las guías publicadas y en la práctica clínica?
A0025	¿Cómo se trata actualmente la enfermedad de acuerdo con las guías publicadas y en la práctica clínica?
A0007	¿Cuál es la población diana en la presente evaluación?
A0023	¿Cuál es el tamaño de la población diana?
A0011	¿Cuánto se utiliza la tecnología por evaluar?

ANEXO 1.2. Preguntas de investigación sobre seguridad

Elemento	Pregunta de investigación
C0008	¿Qué tan segura es la SBRT en comparación con la radioterapia o la cirugía estándar/convencional para el cáncer de pulmón, próstata e hígado?
C0004	¿Qué tan segura es la SBRT en comparación con la radioterapia o la cirugía estándar/convencional a lo largo del tiempo o en diferentes entornos de uso para el cáncer de pulmón, próstata e hígado?
C0005	¿Cuáles son los grupos de pacientes susceptibles que tienen más probabilidades de verse perjudicados por el uso de SBRT para el cáncer de pulmón, próstata e hígado?
B0010	¿Qué tipo de datos/registros se necesitan para monitorear el uso de SBRT y la radioterapia o cirugía estándar/convencional para el cáncer de pulmón, próstata e hígado?

ANEXO 1.3. Preguntas de investigación sobre eficacia/efectividad

Elemento	Pregunta de investigación
D0001	¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de la SBRT sobre la mortalidad?
D0005	¿Cómo afecta la SBRT a los síntomas, la función corporal, la vida diaria y los hallazgos (gravedad, frecuencia) de los pacientes con cáncer de pulmón, próstata e hígado?
D0006	¿Cómo afecta la SBRT a la progresión (o recurrencia) del cáncer de pulmón, próstata e hígado?
D0012	¿Cuál es el efecto de la SBRT sobre la calidad de vida genérica relacionada con la salud?
D0013	¿Cuál es el efecto de la SBRT en comparación con la RT estándar/convencional o la cirugía sobre la calidad de vida específica de la enfermedad en el cáncer de pulmón, próstata e hígado?

Anexo 2. Preguntas para la valoración de la factibilidad de transferencia de la información del informe EUnetHTA al contexto español¹

1. Descripción y uso de la tecnología

- ¿Hay alguna consideración sobre cuándo y cómo las características técnicas afectan a los resultados?
- ¿Hay diferencias en el empleo de la tecnología en subgrupos de interés en España (comparado con el empleo descrito en el informe EUnetHTA)?

2. Seguridad

- ¿Se adecua la población descrita con la población diana en España (SNS)?
- ¿Hay alguna razón para esperar diferencias en las tasas de complicaciones (p. ej. epidemiológicas, genéticas, relacionadas con el sistema de salud –calidad de los cuidados, vigilancia–)?
- ¿Están disponibles los requerimientos para el empleo de la tecnología (medidas especiales para su uso, implementación, mantenimiento u otras necesidades) en España?
- ¿La seguridad depende especialmente del entrenamiento? ¿Hay algunos grupos en los cuales el procedimiento debiera ser limitado por razones de seguridad? ¿Se necesita especial entrenamiento o certificación para desarrollar la intervención adecuadamente? ¿Sería asumible el desarrollo del entrenamiento si fuera necesario?

3. Eficacia/efectividad

¿Esperarías que el riesgo basal de los pacientes en España (SNS) fuera el mismo que el de los pacientes considerados en el informe de EUnetHTA? (asumiendo que los pacientes reciben el mismo tratamiento y el comparador también es el mismo).

¹ Fuente: Anexo XVI de la *Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias* (33).

Anexo 3. Preguntas para guiar al grupo asesor en el proceso de valoración de los resultados de la evaluación económica

- Por favor, valoren para cada una de las seis subpoblaciones (excepto cuando haya comentarios generales que apliquen a todas ellas):
 - Las posibles limitaciones de las estimaciones realizadas y de los estudios de evaluación económica recuperados.
 - Si los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto del SNS español. Se trata de valorar si la población y el medio de los estudios son similares a la población y medio en el que se pretenden aplicar los resultados.
 - La factibilidad e implicaciones de la aplicación de los resultados a nuestro contexto sanitario.
 - La falta de información.
- Aporten referencias bibliográficas en caso necesario. Las respuestas se podrán incorporar de forma narrativa en el informe.
- Aporten, si disponen de ellas, referencias sobre estudios económicos de la SBRT realizados en el contexto español y que cumplan con los criterios de inclusión.

Anexo 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica de estudios de evaluación económica

Base de datos	Términos de búsqueda	Número de referencias encontradas
Pubmed – periodo 2015-2021		
#1	(SBRT[title] OR SABR[title]) OR ((SBRT[tiab] OR SABR[tiab]) AND stereota*[tiab])	3.682
#2	(stereotactic[tiab] OR stereotax*[tiab]) AND (radiation[tiab] OR radiotherap*[tiab] OR radiosurg*[tiab])	9.317
#3	"Stereotactic Body Radiation Therapy"[tiab] OR "stereotactic body radiotherapy"[tiab] OR "Stereotactic ablative radiotherapy"[tiab] OR "Stereotactic ablative body radiotherapy"[tiab] OR "Ultra-hypofractionated radiotherapy"[tiab] OR Radiosurgery[mesh]	8.310
#4	"Gamma knife" OR "Cyber knife" OR Cyberknife OR LINAC OR "linear accelerator"	7.835
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	16.012
#6	prostatic neoplasms [Mesh] OR Prostatic Intraepithelial Neoplasia [Mesh] OR "prostate cancer"[tiab] OR "prostatic cancer"[tiab] OR (prostat*[title] AND (neoplasm*[title] OR cancer[title] OR tumor*[title] OR tumour*[title] OR oncol*[title] OR metast*[title] OR oligometast*[title] OR carcinom*[title] OR adenom*[title] OR epithelial[title] OR malignant[title]))	54.154
#7	"lung neoplasms"[MeSH Terms] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR Bronchial Neoplasms [Mesh] OR ((Lung[title] OR pulmonar*[title] OR bronchi*[title] OR bronchogen*[title]) AND (neoplasm*[title] OR cancer[title] OR tumor*[title] OR tumour*[title] OR oncol*[title] OR metast*[title] OR oligometast*[title] OR carcinom*[title] OR adenom*[title] OR epithelial[title] OR malignant[title]))	80.875

Base de datos	Términos de búsqueda	Número de referencias encontradas
#8	Liver neoplasms [Mesh] OR ((Liver[title] OR hepatic[title] OR hepato*[title]) AND (neoplasm*[title] OR cancer [title] OR tumor*[title] OR tumour*[title] OR oncol*[title] OR metast*[title] OR oligometast*[title] OR carcinom* [title] OR adenom*[title] OR epithelial[title] OR malignant[title]))	54.814
#9	Neoplasm Metastasis[mesh] OR metast*[tiab]	208.664
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	346.687
#11	#5 AND #10	6.732
#12	"costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR "cost utility"[All Fields] OR "cost effectiveness"[tiab] OR "cost per qaly"[tiab] OR "qaly"[tiab] OR Quality-Adjusted Life Years[tiab] OR "Quality-Adjusted Life Year**"[tiab] OR "healthcare cost"[All Fields] OR ((cost[title] OR costs[title]) AND (effectiv*[title] OR utility[title]))	72.419
#13	#11 AND #12	88
International HTA Database – sin filtro temporal		
#1	"Stereotactic Body Radiation Therapy" OR SBRT OR SABR OR Radiosurgery OR "Gamma knife" OR "Cyber knife" OR Cyberknife OR LINAC OR "linear accelerator"	-
#2	prostat* OR lung* OR pulmonar* OR liver OR hepat* OR metast*	-
#3	(neoplasm* OR cancer OR tumor* OR tumour* OR oncol* OR metast* OR oligometast* OR carcinom* OR adenom* OR epithelial OR malignant OR metast*)	-
#4	cost* OR econom*	-
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	21
Tripdatabase – periodo 2015-2021		
#1	"Stereotactic Body Radiation Therapy" OR SBRT OR SABR OR Radiosurgery OR "Gamma knife" OR "Cyber knife" OR Cyberknife OR LINAC OR "linear accelerator" from:2010 to:2021	-
#2	prostat* OR lung* OR pulmonar* OR liver OR hepat* OR metast*	-
#3	neoplasm* OR cancer OR tumor* OR tumour* OR oncol* OR metast* OR oligometast* OR carcinom* OR adenom* OR epithelial OR malignant OR metast*	-
#4	title: cost* OR title:econom*	-
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	17
Scopus		

Base de datos	Términos de búsqueda	Número de referencias encontradas
#1	((TITLE-ABS-KEY (sbrt OR sabr OR ((sbrt OR sabr) AND stereota*))) OR (TITLE-ABS-KEY ((stereotactic OR stereotax*) AND (radiation OR radiotherap* OR radiosurg*))) OR (TITLE-ABS-KEY ("Stereotactic Body Radiation Therapy" OR "stereotactic body radiotherapy" OR "Stereotactic ablative radiotherapy" OR "Stereotactic ablative body radiotherapy" OR "ultra-hypofractionated AND radiotherapy" OR radiosurgery)) OR (TITLE-ABS-KEY ("Gamma knife" OR "Cyber knife" OR cyberknife OR linac OR "linear accelerator"))) AND ((TITLE-ABS-KEY (prostat* W/3 (neoplasm* OR cancer OR tumor* OR tumour* OR oncol* OR metast* OR oligometast* OR carcinom* OR adenom* OR epithelial OR malignant OR metast*))) OR (TITLE-ABS-KEY ((lung OR pulmonar* OR bronch*) W/3 (neoplasm* OR cancer OR tumor* OR tumour* OR oncol* OR metast* OR oligometast* OR carcinom* OR adenom* OR epithelial OR malignant OR metast*))) OR (TITLE-ABS-KEY ((liver OR hepatic OR hepato*) W/3 (neoplasm* OR cancer OR tumor* OR tumour* OR oncol* OR metast* OR oligometast* OR carcinom* OR adenom* OR epithelial OR malignant OR metast*))) OR (TITLE-ABS-KEY (neoplasm AND metastasis OR metast*))) AND (TITLE-ABS-KEY (cost* W/2 (utility OR analy* OR benefit* OR effectiv* OR qaly OR "Quality Adjusted Life"))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015)) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "ed") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "cp") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "le") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "no") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ch")))	142

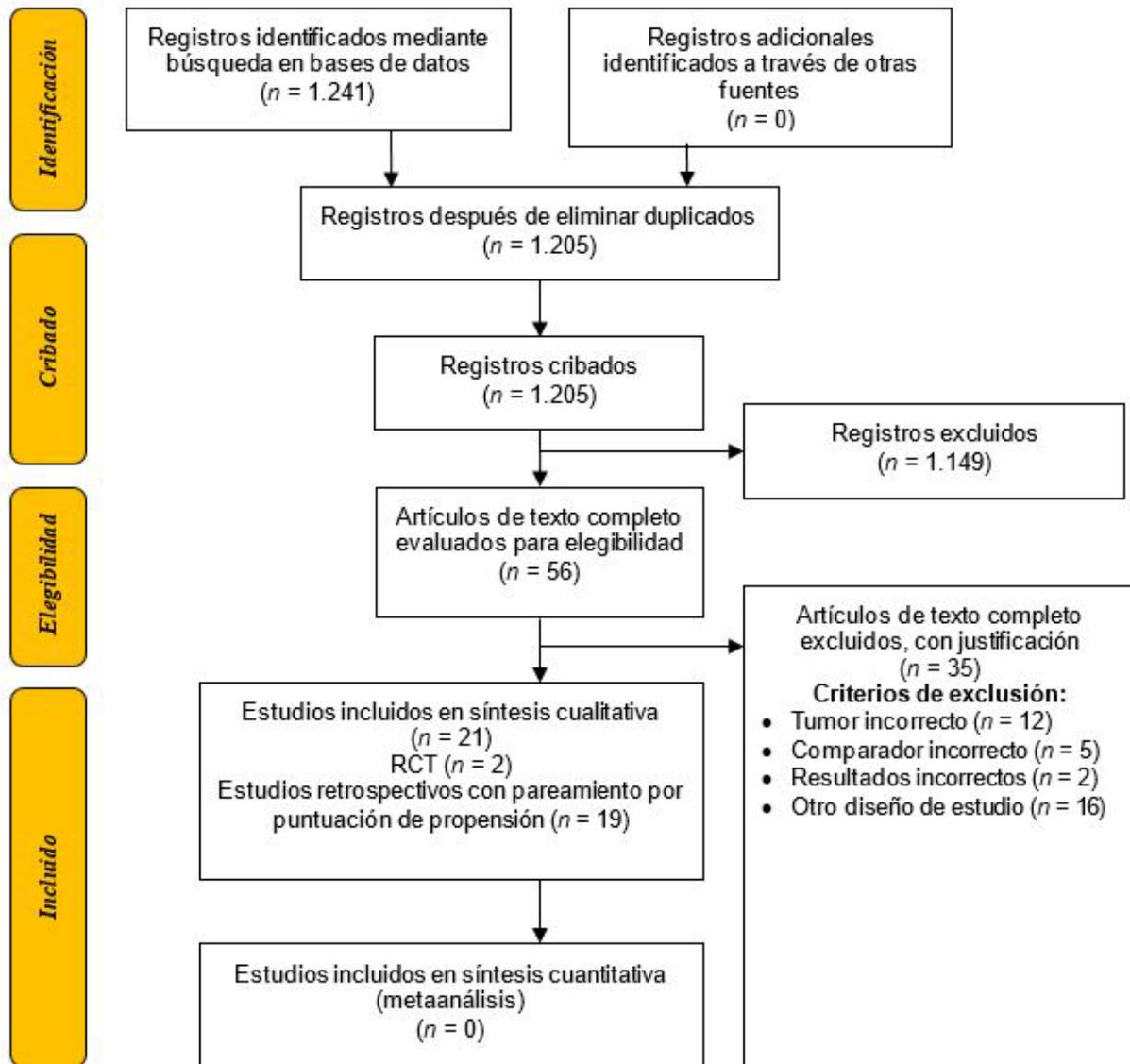
Anexo 5. Checklist del Core Model de EUnetHTA para la valoración de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales

Aspectos éticos	
¿La introducción de la nueva tecnología y su posible uso/no uso potencial en lugar de comparador o comparadores existentes definidos produce nuevos problemas éticos?	[Sí/No]
Respuesta	
¿La comparación de la nueva tecnología con los comparadores existentes definidos indica alguna diferencia que pueda ser éticamente relevante?	[Sí/No]
Respuesta	
Aspectos organizativos	
¿La introducción de la nueva tecnología y su posible uso/no uso en lugar de comparador o comparadores existentes definidos requiere cambios organizativos?	[Sí/No]
Respuesta	
¿La comparación de la nueva tecnología con comparador o comparadores existentes definidos indica alguna diferencia que pueda ser relevante desde el punto de vista organizativo?	[Sí/No]
Respuesta	
Aspectos sociales	

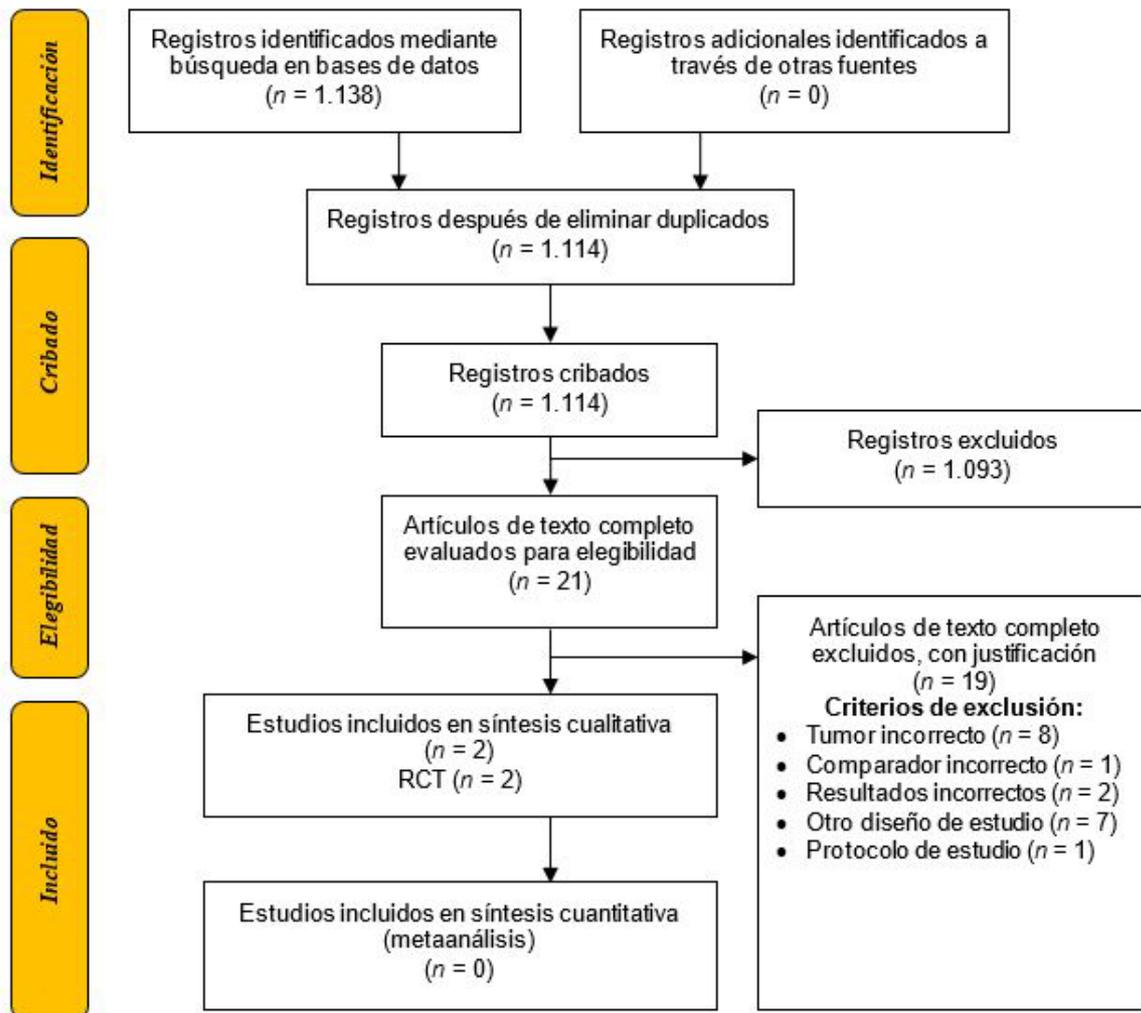
¿La introducción de la nueva tecnología y su posible uso/no uso en lugar de comparador o comparadores existentes definidos da lugar a nuevos problemas sociales?	[Sí/No]
Respuesta	
¿La comparación de la nueva tecnología con comparador o comparadores existentes definidos indica alguna diferencia que pueda ser socialmente relevante?	[Sí/No]
Respuesta	
Aspectos legales	
¿La introducción de la nueva tecnología y su posible uso/no uso en lugar de comparador o comparadores existentes definidos da lugar a problemas jurídicos?	[Sí/No]
Respuesta	
¿La comparación de la nueva tecnología con comparador o comparadores existentes definidos indica alguna diferencia que pueda ser jurídicamente relevante?	[Sí/No]
Respuesta	

Anexo 6. Diagramas de flujo de los resultados de la búsqueda para los dominios de seguridad y eficacia/efectividad

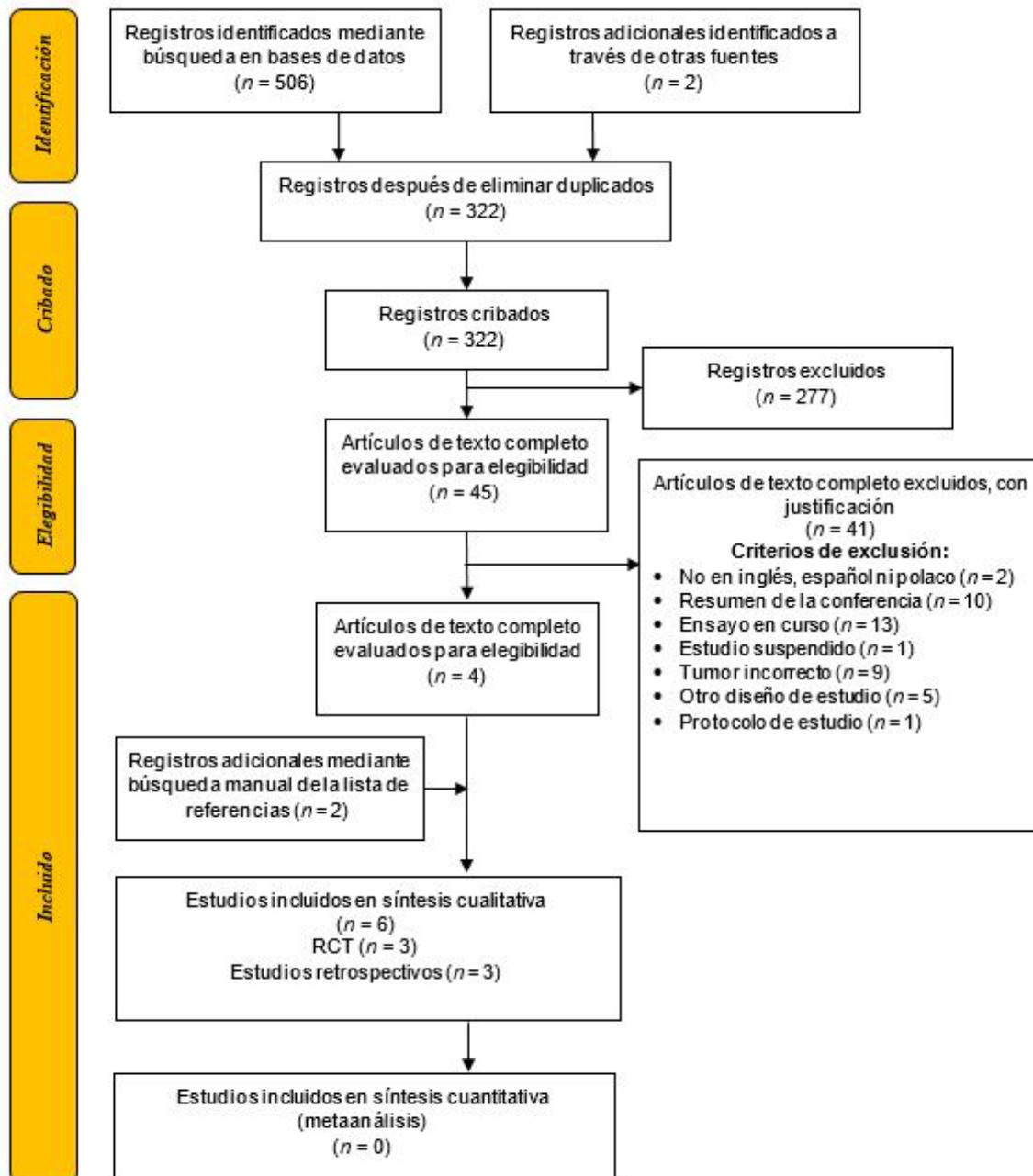
ANEXO 6.1. Diagrama de PRISMA para la selección de estudios para la población de cáncer de pulmón primario



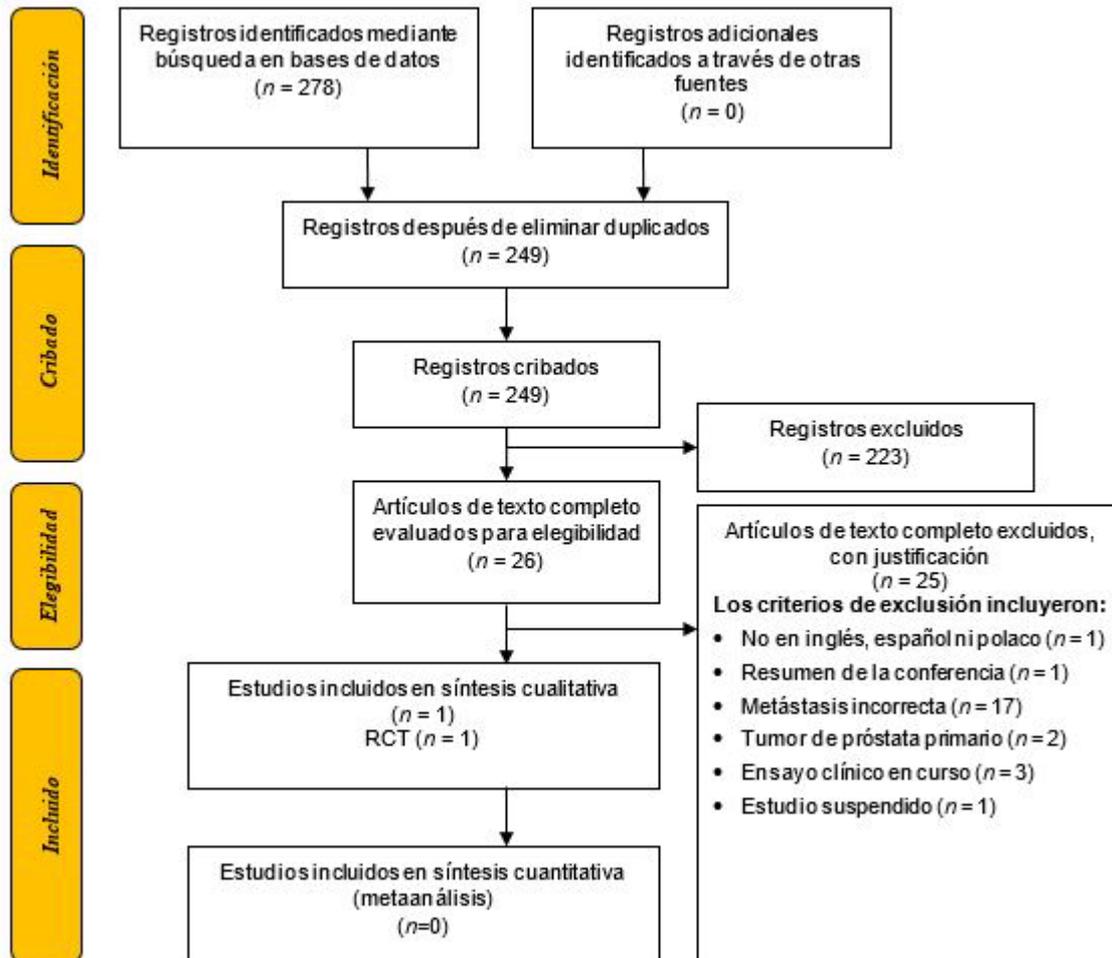
ANEXO 6.2. Diagrama de PRISMA para la selección de estudios para la población de cáncer de pulmón con al menos una metástasis en pulmón



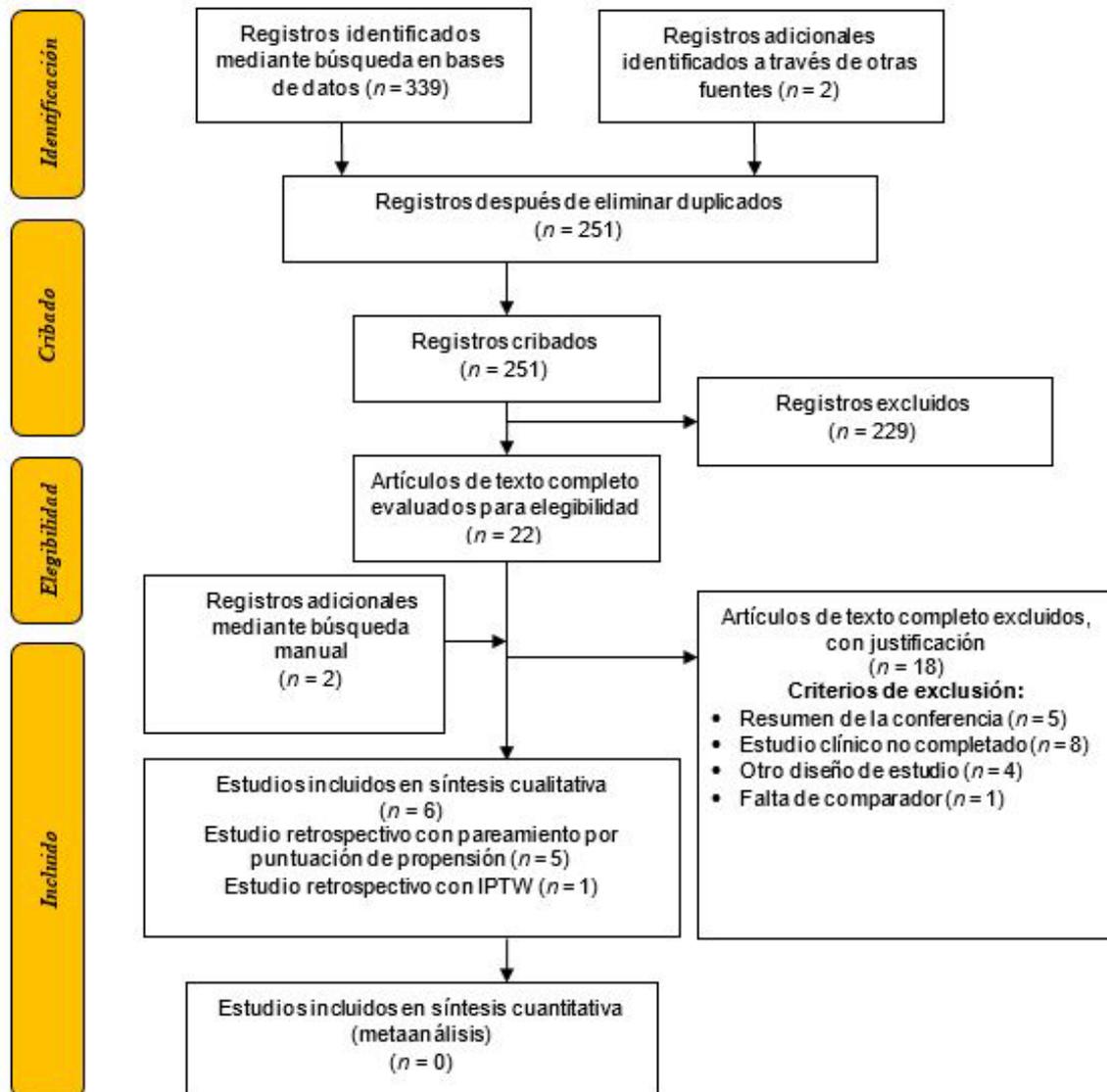
ANEXO 6.3. Diagrama de PRISMA para la selección de estudios para la población de cáncer de próstata primario



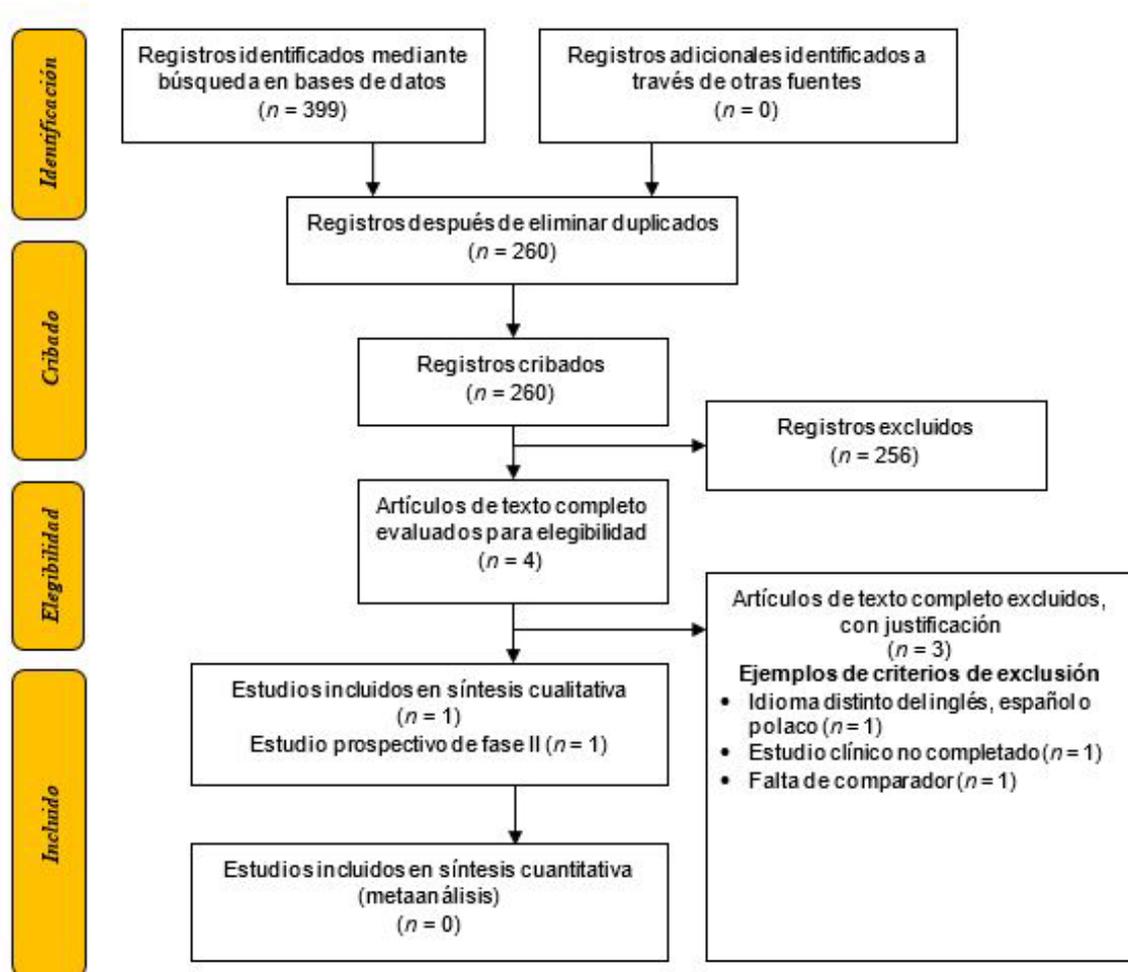
ANEXO 6.4. Diagrama de PRISMA para la selección de estudios para la población de cáncer de próstata con metástasis ganglionares



ANEXO 6.5. Diagrama de PRISMA para la selección de estudios para la población de cáncer de hígado primario



ANEXO 6.6. Diagrama de PRISMA para la selección de estudios para la población de cáncer de hígado con al menos una metástasis en hígado



Anexo 7. Resultados de la evaluación económica

ANEXO 7.1. Estudios excluidos en cuanto a revisión a texto completo y motivo de exclusión

Referencia	Motivo principal de exclusión
Kagan AR, Schulz RJ Treatment Modalities Should Be Based Upon Efficacy and Cost: Early Stage NSCLC, a Case in Point. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2015;93, 205–6.	Tipo de diseño: artículo de opinión
Lievens Y, Obyn C, Mertens AS, Van Halewyck D, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung cancer: how much does it really cost? <i>J Thorac Oncol.</i> 2015;10, 454–61.	Estudio económico que no reporta coste-efectividad
Louie AV, Van Werkhoven E, Chen H, et al. Patient reported outcomes following stereotactic ablative radiotherapy or surgery for stage IA non-small-cell lung cancer: Results from the ROSEL multicenter randomized trial. <i>Radiother Oncol.</i> 2015;117: 44–8.	Estudio económico que no reporta coste-efectividad
Laviana A, Ilg AM, Veruttipong D, et al. Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short- and long-term costs of treating localized, low-risk prostate cancer. <i>Cancer.</i> 2016;122:447–55.	Estudio económico que no reporta coste-efectividad
Halpern JA, Sedrakyan A, Hsu WC., et al. Use, complications, and costs of stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer. <i>Cancer.</i> 2016;122:2496–504.	Estudio económico que no reporta coste-efectividad
Swaminath A., Wierzbicki M., Parpia S. et al. Canadian Phase III Randomized Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Versus Conventionally Hypofractionated Radiotherapy for Stage I, Medically Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer - Rationale and Protocol Design for the Ontario Clinical Oncology Group. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2017;18: 250–4.	Tipo de diseño: estudio en marcha
Bromham N, Kallioinen M, Hoskin P, et al Colorectal cancer: Summary of NICE guidance. <i>BMJ.</i> 2020;368:m461.	Tipo de diseño: no es un estudio económico
Olson R, Mathews L, Liu M, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1-3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): Study protocol for a randomized phase III trial. <i>BMC Cancer.</i> 2020;20(1):380.	Tipo de diseño: protocolo de un estudio, no aporta resultados
Schumacher LED, Dal Pra A., Hoffe SE, et al. Toxicity reduction required for MRI-guided radiotherapy to be cost-effective in the treatment of localized prostate cancer. <i>Br J Radiol.</i> 2020;93, 20200028.	Estudio económico que no reporta coste-efectividad
Pezzi TA, Ning MS, Thaker NG, et al. Evaluating single-institution resource costs of consolidative radiotherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer using time-driven activity-based costing. <i>Clin Transl Radiat Oncol.</i> 2020;23:80–4.	Estudio económico que no reporta coste-efectividad
Sigel K, Kong CY, Rehmani S, et al. Optimal treatment strategies for stage I non-small cell lung cancer in veterans with pulmonary and cardiac comorbidities. <i>PLoS One.</i> 2021;16:e0248067.	Tipo de diseño: no es un estudio económico
Qu XM, Chen Y, Zaric GS, et al. Is SABR Cost-Effective in Oligometastatic Cancer? An Economic Analysis of the SABR-COMET Randomized Trial. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2021;109, 1176–84.	Combina diferentes tipos de cánceres

ANEXO 7.2. Tabla de evidencia relativa al dominio de eficiencia

Referencia	Estudio	Fuentes de información	Intervención y comparación	Análisis	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Cáncer de pulmón primario								
Cita abreviada: Smith 2015 País: EE. UU.	Tipo de evaluación: razón de coste-efectividad incremental (ICER), curvas de aceptabilidad de coste-efectividad (CEAC). Objetivos: Llevar a cabo un análisis económico comparativo entre la SBRT y la terapia quirúrgica (lobectomía o resección sublobar).	Fuente de los datos de efectividad: se utilizó la información de las cohortes emparejadas del artículo Shirvani <i>et al.</i> 2014, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados entre 2003 y 2009. Fuente de los datos de costes: información de costes disponible hasta el 31 de diciembre de 2010.	Intervención: SBRT Comparador: terapia quirúrgica (lobectomía o resección sublobar)	Perspectiva del análisis: pagador Horizonte temporal: cinco años Tasa descuento costes: no especificado Tasa descuento beneficios: no especificado Modelo: para evaluar la incertidumbre en las ICER, se realizó un análisis de simulación de arranque con mil estimaciones de arranque de la ICER para generar elipses de confianza del 95 % en el plano ICER. Análisis de sensibilidad: sí, método no especificado.	Costes/beneficios/síntesis de costes y beneficios: <u>SBRT frente a lobectomía:</u> Costes medios ponderados durante cinco años de seguimiento fueron \$54.968 para SBRT y \$82.641 para la lobectomía (P <0,001). <u>SBRT frente a resección sublobar:</u> Costes medios ponderados durante cinco años de seguimiento fueron \$55.120 para SBRT y \$77.964 para resección sublobar (P <0,001). Análisis incremental: <u>SBRT frente a lobectomía:</u> - Costes a un año: la ICER fue de \$17.047 por año de vida ganado (IC del 95 %: \$73.124 a + \$108.011). - Costes a entre uno y cinco años: la ICER aumentó a \$28.645 por año de vida ganado (IC del 95 %: \$119.828 a + \$207.822). La probabilidad de que la lobectomía sea coste-efectiva se reduce al 78 %, 88 % y 91 % en umbrales de \$50.000, \$100.000 y \$200.000 por año de vida, respectivamente.	La SBRT es menos costosa que la cirugía. Mientras que la lobectomía puede ser coste-efectiva en comparación con SBRT, la resección sublobar es menos probable que sea coste-efectiva.		Media

Referencia	Estudio	Fuentes de información	Intervención y comparación	Análisis	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
					<p><u>SBRT frente a resección sublobar:</u></p> <p>- Costes a un año: la ICER fue de \$31.572 por año de vida ganado (IC del 95 %: \$224.642 a + \$194.160). La probabilidad de que la resección sublobar sea coste-efectiva fueron del 56 %, 70 % y 73 % en los umbrales de disposición social a pagar de \$50.000, \$100.000 y \$200.000 por año de vida ganado, respectivamente.</p> <p>- Costes a cinco años: la ICER para la resección sublobar en comparación con SBRT aumentó a \$45.683 por año de vida ganado (95 % CI - \$325.572 a + \$269.807) y las probabilidades de que la resección sublobar sea más coste-efectiva bajaron a 46 %, 69 % y 75 % en umbrales de \$50.000, \$100.000 y \$200.000 por año de vida, respectivamente.</p>			
<p>Cita abreviada:</p> <p>Paix 2018</p> <p>País: Francia</p>	<p>Tipo de evaluación:</p> <p>ICER, AVAC y costes</p> <p>Objetivos: se comparó el coste-efectividad de la SBRT con la lobectomía en pacientes médicamente operables.</p>	<p>Fuente de los datos de efectividad: resultados de supervivencia de dos estudios aleatorizados (STARS y ROSEL).</p> <p>Fuente de los datos de costes: los valores de utilidad, riesgos de recurrencia y costes se adaptaron de la literatura.</p>	<p>Intervención: SBRT</p> <p>Comparador: lobectomía por cirugía toracoscópica asistida por video (VATS)</p>	<p>Perspectiva del análisis: perspectiva del pagador francés</p> <p>Horizonte temporal: perspectiva de por vida. La duración del ciclo fue de un mes.</p> <p>Tasa descuento costes: 4 % anual</p> <p>Tasa descuento beneficios: 4 % anual</p> <p>Modelo: modelo de Markov basado en los resultados de supervivencia de dos estudios aleatorizados que compararon SBRT y VATS en tumores</p>	<p>Costes/beneficios/síntesis de costes y beneficios:</p> <p><u>Costes totales:</u></p> <p>1. SBRT: 9.234,15 €</p> <p>2. Lobectomía: 10.726,98 €</p> <p><u>Expectativas de vida ajustadas por calidad (AVAC):</u></p> <p>1. SBRT: 16,35</p> <p>2. Lobectomía: 15,80</p> <p>Análisis incremental:</p>	<p>Los análisis sugieren que la SBRT es dominante sobre la lobectomía en el tratamiento operable de tumores de pulmón primarios. Los análisis de sensibilidad confirmaron que este resultado era robusto y no modificado por las asunciones hechas en el modelo de Markov, excepto para costes iniciales extremos.</p>	Alta	

Referencia	Estudio	Fuentes de información	Intervención y comparación	Análisis	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
				<p>primarios de pulmón, para describir la supervivencia y las complicaciones relacionadas con el tratamiento de los pacientes.</p> <p>Análisis de sensibilidad:</p> <p>Análisis determinista de sensibilidad (DSA) y análisis probabilístico de sensibilidad (PSA).</p>	<p>SBRT es dominante frente la lobectomía (1.492,84€ más barata, con un aumento de 0,54 AVAC).</p> <p>El análisis de sensibilidad reveló que los valores de ICER eran sensibles al coste inicial del SBRT o la lobectomía, a la disminución en la utilidad de SBRT y lobectomía asociada a complicaciones, y a la probabilidad de quimioterapia.</p> <p>Se estimó que una ICER por debajo de 100.000 €/AVAC era coste-efectiva y una ICER por debajo de 30.000 €/AVAC era muy coste-efectiva.</p>			
Cáncer de pulmón metastásico								
<p>Cita abreviada:</p> <p>Lester-Coll 2016</p> <p>Pais: EE. UU.</p>	<p>Tipo de evaluación:</p> <p>AVAC, costes acumulativos</p> <p>Objetivos: evaluar la posible transición en el tratamiento a una terapia local tecnológicamente avanzada mediante la evaluación de un análisis de coste-efectividad de SBRT y cirugía.</p>	<p>Fuente de los datos de efectividad: varias publicaciones científicas especificadas en el estudio</p> <p>Fuente de los datos de costes: los costes mensuales en dólares estadounidenses se obtuvieron de la literatura.</p>	<p>Intervención: SBRT</p> <p>Comparador: cirugía (resección en cuña mediante VATS)</p>	<p>Perspectiva del análisis: perspectiva de la sociedad</p> <p>Horizonte temporal: cinco años. La duración del ciclo fue de un mes.</p> <p>Tasa descuento costes: No especificado</p> <p>Tasa descuento beneficios: No especificado</p> <p>Modelo: modelo de Markov de transición de estado usando el software TreeAge Pro versión 2015.</p> <p>Análisis de sensibilidad: análisis de sensibilidad de un sentido y análisis probabilístico de sensibilidad (PrSA).</p>	<p>Costes/beneficios/síntesis de costes y beneficios:</p> <p>1. Adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas <u>sin mutación</u> en EGFR (NSCLC AC):</p> <p>- Costes netos:</p> <p>SBRT: \$156.725</p> <p>Cirugía (resección en cuña): \$164.431</p> <p>- AVAC neto:</p> <p>SBRT: 0,80</p> <p>Cirugía (resección en cuña): 0,78</p>	<p>La cirugía mediante VATS o la SBRT puede ser coste-efectiva en determinados pacientes con oligometástasis en los pulmones, dependiendo de la histología, la eficacia, la tolerabilidad del tratamiento y las preferencias del paciente.</p>	<p>En el estudio se analiza también terapia sistémica con medicamentos como comparador, cuya implicación no es motivo de estudio en este informe. Así pues, ciertos resultados obtenidos en comparación con la terapia sistémica no han sido incluidos.</p>	Alta

Referencia	Estudio	Fuentes de información	Intervención y comparación	Análisis	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia	
					<p>2. Adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas <u>con mutación</u> en EGFR (NSCLC EGFRm AC):</p> <p>SBRT: \$136.590</p> <p>Cirugía (resección en cuña): \$144.113</p> <p>- AVAC neto:</p> <p>SBRT: 0,48</p> <p>Cirugía (resección en cuña): 0,49</p> <p>3. Adenocarcinoma de pulmón de <u>células no pequeñas de células escamosas</u> (NSCLC SCC):</p> <p>SBRT: \$152.459</p> <p>Cirugía: \$162.445</p> <p>- AVAC neto:</p> <p>SBRT: 1,94</p> <p>Cirugía (resección en cuña): 1,92</p> <p>Análisis incremental:</p> <p>La SBRT fue la estrategia más coste-efectiva para los adenocarcinomas de pulmón de células no pequeñas sin mutación en EGFR, con un coste esperado y AVAC de \$156.725/0,80 en comparación con la resección en cuña mediante VATS (\$164.431/0,78).</p>				
Cáncer de próstata primario									

Referencia	Estudio	Fuentes de información	Intervención y comparación	Análisis	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
<p>Cita abreviada: Shariieff 2016</p> <p>Pais: Canadá</p>	<p>Tipo de evaluación: coste por paciente, coste por cura, coste por AVAC, costes incrementales, impacto presupuestario.</p> <p>Objetivos: realizar una evaluación económica del sistema robótico en comparación con los sistemas basados en arcos (<i>arc-based</i>) y en campos fijos (<i>fixed-gantry</i>).</p>	<p>Fuente de los datos de efectividad: se asumió que todos los sistemas (robótico, <i>arc-based</i>, <i>fixed-gantry</i>) eran igualmente efectivos y seguros. No se incluyeron datos de eventos adversos.</p> <p>Fuente de los datos de costes: datos de compras del propio centro y códigos de facturación del Ontario Health Insurance Plan.</p>	<p>Intervención: SBRT (administrada con sistema robótico, <i>arc-based</i> o <i>fixed-gantry</i>)</p> <p>Comparador: RT estándar en treinta fracciones (administrada con sistema <i>arc-based</i> o <i>fixed-gantry</i>)</p>	<p>Perspectiva del análisis: pagador</p> <p>Horizonte temporal: asume esperanza de vida media de los pacientes de veinte años.</p> <p>Tasa descuento costes: 5 %</p> <p>Tasa descuento beneficios: sin datos</p> <p>Modelo: utilizando el método de Monte Carlo se simuló una cohorte de 5.000 pacientes de 70 ± 10 años que se asignaron a los distintos grupos.</p> <p>Análisis de sensibilidad: probabilístico. Se modificaron las horas diarias de funcionamiento del equipo y el tiempo de tratamiento por sesión.</p>	<p>Costes/beneficios/síntesis de costes y beneficios: el coste de SBRT varió entre Can\$4.368/paciente (<i>arc-based</i>) y Can\$6.333/paciente (robótico), mientras que el coste del régimen estándar varió entre Can\$5.935/paciente (<i>arc-based</i>) y Can\$7.992/paciente (<i>fixed-gantry</i>). Se observó un patrón similar para el coste por cura y coste por AVAC.</p> <p>Análisis incremental: empleando SBRT con sistema robótico, el coste incremental por paciente fue Can\$-1.658 (95 % CI: \$-1.880, \$-414), el coste incremental por cura fue Can\$-12.532 (\$-14.283, \$-3.135) y el coste incremental por AVAC fue Can\$-2.497 (\$-2.846, \$-622), en comparación con el régimen estándar con sistema <i>fixed-gantry</i>.</p>	<p>En centros con un volumen de moderado a alto (entre seis y diez horas de funcionamiento diario), el uso de SBRT con sistema robótico es coste-efectivo comparado con el régimen estándar.</p>	<p>Dentro de lo que es la SBRT, la que utiliza un sistema robótico tiene un impacto presupuestario mayor que la que utiliza los sistemas <i>arc-based</i> y <i>fixed-gantry</i>. Por tanto, los decisores deben evaluar la diferencia de eficacia entre la SBRT aplicada con los distintos sistemas y si hay un volumen suficiente de pacientes en su propio contexto que justifique la compra de un sistema robótico.</p>	Media
Cáncer de hígado primario y metastásico								
<p>Cita abreviada: Jin 2021</p> <p>Pais: Reino Unido</p>	<p>Tipo de evaluación: coste-efectividad</p> <p>Objetivos: examinar el coste-efectividad de SBRT como alternativa a la cirugía o ablación con radiofrecuencia en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular o</p>	<p>Fuente de los datos de efectividad:</p> <p>SBRT: datos de los años 2015-2018 del «SBRT Commissioning through Evaluation (CtE) scheme», un programa que financia el acceso de los pacientes a nuevas técnicas prometedoras.</p>	<p>Intervención: SBRT</p> <p>Comparador: Cirugía</p>	<p>Perspectiva del análisis: pagador (NHS) y sociedad (Personal Social Services)</p> <p>Horizonte temporal: cinco años, ciclos de un mes.</p> <p>Tasa descuento costes: 3,5 % anual</p> <p>Tasa descuento beneficios: 3,5 % anual</p>	<p>Costes/beneficios/síntesis de costes y beneficios:</p> <p>Tumor primario, análisis base:</p> <p>Costes SBRT (£): 10.979</p> <p>AVAC SBRT (£): 2,8334</p> <p>Coste cirugía (£): 11.571</p> <p>AVAC cirugía (£): 2,7008</p>	<p>Según el análisis base, que asume la misma mortalidad y progresión de la enfermedad con SBRT y cirugía, SBRT es coste-efectiva para el tratamiento de tumores primarios y oligometastásicos.</p> <p>En cambio, el análisis de sensibilidad señala que SBRT solo seguiría siendo coste-efectiva con respecto a la cirugía para el tratamiento de</p>	<p>Los datos de efectividad de SBRT se obtuvieron de pacientes no elegibles para cirugía. Es posible que SBRT alcance mejores resultados en pacientes operables.</p>	Media-alta

Referencia	Estudio	Fuentes de información	Intervención y comparación	Análisis	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
	oligometástasis hepáticas.	<p>Cirugía: literatura.</p> <p>Fuente de los datos de costes: costes unitarios obtenidos de los costes de referencia 2015-2016 del NHS o del «Unit costs of health and social care 2016», y de literatura.</p>		<p>Modelo: modelo de Markov para simular resultados tras cada tipo de tratamiento; incluyendo dos cohortes de pacientes provenientes de diecisiete centros de Inglaterra: ochenta y ocho pacientes con carcinoma hepatocelular y ciento un pacientes con oligometástasis (con tumores primarios en: 29 % próstata, 16 % colon, 12 % recto, 10 % renal, 6 % mama, 5 % pulmón, 24 % otros).</p> <p>Análisis de sensibilidad: sí, relajando la asunción de que SBRT y cirugía son equivalentes en cuanto a mortalidad y grado de progresión de la enfermedad.</p>	<p>Oligometástasis, análisis base:</p> <p>Costes SBRT (£): 16.863</p> <p>AVAC SBRT (£): 2,5601</p> <p>Coste cirugía (£): 19.775</p> <p>AVAC cirugía (£): 2,5387</p> <p>Análisis incremental:</p> <p>SBRT dominante</p>	<p>oligometástasis hepáticas si demuestra el mismo grado de progresión de la enfermedad y para el tratamiento de tumores primarios si demuestra la misma mortalidad y grado de progresión de la enfermedad.</p>		

