

# Radiocirugía y radioterapia estereotáxica corporal

Eficacia, seguridad y eficiencia  
en cáncer de pulmón primario  
y oligometástasis pulmonares

Radiosurgery and stereotactic  
body radiation therapy.  
Efficacy, safety and efficiency in  
primary lung cancer and  
pulmonary oligometastases.  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2011 / 06

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad  
A.I.C. Agencia de Evaluación  
7.S de Tecnología Sanitaria  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSERVANDO LA SALUD Y BIENESTAR SOCIAL



# Radiocirugía y radioterapia estereotáxica corporal

Eficacia, seguridad y eficiencia  
en cáncer de pulmón primario  
y oligometastásis pulmonares

Radiosurgery and stereotactic  
body radiation therapy.

Efficacy, safety and efficiency  
in primary lung cancer and  
pulmonary oligometastases.

*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2011/6

Ubago Pérez, Ruth

Radiocirugía y Radioterapia estereotáxica corporal. Ruth Ubago Pérez y Sergio Márquez Peláez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

136 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias pulmonares / radioterapia 2. Radiocirugía / economía 3. Radiocirugía / utilización I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad V. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Autores: Ruth Ubago Pérez y Sergio Márquez Peláez

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Avda. de la Innovación. Edificio ARENA 1. Planta baja  
41020 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-15600-06-0

**NIPO:** 680-13-078-0

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Radiocirugía y radioterapia estereotáxica corporal

Eficacia, seguridad y eficiencia  
en cáncer de pulmón primario  
y oligometastásis pulmonares

Radiosurgery and stereotactic  
body radiation therapy.

Efficacy, safety and efficiency  
in primary lung cancer and  
pulmonary oligometastases.

*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2011/6



# Conflicto de Interés

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



# Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de la revisión y las aportaciones del Dr. D. José Expósito Hernández, *Oncología Radioterápica. Hospital Virgen de las Nieves*.

Han sido revisoras internas de este documento M<sup>a</sup> Auxiliadora Castillo Muñoz, farmacéutica hospitalaria, *técnico investigadora de AETSA*, José Antonio Navarro Caballero, economista, *responsable del Área de Gestión Operativa de AETSA*.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

Índice de tablas y figuras .....	10
Resumen ejecutivo.....	13
Executive summary .....	19
Introducción .....	25
Justificación .....	29
Parte 1. Evaluación de la eficacia y la seguridad.....	31
Objetivos .....	33
Material y Métodos.....	35
Resultados .....	39
Discusión.....	79
Parte 2. Evaluación de la eficiencia.....	83
Objetivos .....	85
Material y Métodos.....	87
Resultados .....	89
Discusión.....	99
Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia .....	101
Referencias .....	103
Anexos .....	111
Anexo I. Estrategias de la búsqueda bibliográfica.....	111
Anexo II. Motivos de exclusión. ....	113
Anexo III. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad .....	116

# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i> ....	44
Tabla 2. Resultados de eficacia de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i> ....	47
Tabla 3. Eventos adversos graves de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i> ....	49
Tabla 4. Estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i> y características de la población. ....	53
Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i> ....	57
Tabla 6. Principales características de los estudios incluidos en el metanálisis de Grutters <i>et al.</i> ....	64
Tabla 7. Resultados de eficacia del metanálisis de Grutters <i>et al.</i> ....	66
Tabla 8. Características de los estudios de radioablación en dosis única incluidos en la revisión sistemática de Siva <i>et al.</i> ....	69
Tabla 9. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios de radioablación en dosis única incluidos en la revisión sistemática de Siva <i>et al.</i> ....	70
Tabla 10. Características de los estudios de SBRT incluidos en la revisión sistemática de Siva <i>et al.</i> ....	71
Tabla 11. Resultados de eficacia y seguridad de estudios de SBRT incluidos en la revisión sistemática de Siva <i>et al.</i> ....	73
Tabla 12. Estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Siva <i>et al.</i> y características de la población. ....	75
Tabla 13. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Siva <i>et al.</i> ....	77
Tabla 14: Referencia localizadas en las búsquedas de eficiencia estructuradas por base de datos consultada. ....	89
Tabla 15: Motivos de exclusión en la selección de artículos de eficiencia por título y resumen. ....	89
Tabla 16. Resumen descriptivo de los estudios incluidos en la revisión de eficiencia. ....	92
Tabla 17. Resultados coste-efectividad del caso base de Puri <i>et al.</i> ....	93
Tabla 18. Resultados coste-efectividad del caso base de Sher <i>et al.</i> ....	95
Tabla 19. Resultados coste-utilidad del caso base para pacientes no operables de Grutters <i>et al.</i> ....	96
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios de eficacia y seguridad. ....	39
Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios de eficiencia. ....	90

# Abreviaturas

- AC- Análisis de costes.
- ACB- Análisis coste-beneficio.
- ACE- Análisis coste-efectividad.
- ACU- Análisis coste-utilidad.
- AETSA- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- AMC- Análisis de minimización de costes.
- AVAC- Año de vida ajustado por calidad.
- AVG- Año de vida ganado.
- BED- Dosis equivalente biológica.
- CCRM- Cáncer colorrectal metastático.
- CL- Control local.
- CPNM- Cáncer de pulmón no microcítico.
- CRD- Center for Reviews and Dissemination.
- CTCAE- Common terminology criteria for adverse events.
- EA- Evento adverso.
- EBRT- External beam radiotherapy (Radioterapia de haz externo).
- ECA- Ensayo clínico aleatorizado.
- EPOC- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- EORTC- European organization for research and treatment of cancer core questionnaire.
- IGRT- Radioterapia guiada por imagen.
- IMRT- Radioterapia de intensidad modulada.
- PET- Tomografía por emisión de positrones.
- PTV- Planning target volume.
- RCEI- Ratio coste-efectividad incremental.
- REF- Radiación Externa Fraccionada.
- RFA- Ablación por Radio-Frecuencia.
- RM- Resonancia magnética.
- RTOG- Radiation therapy oncology group.
- SBRT- Radioterapia estereotáxica corporal.
- SEC- Supervivencia específica del cáncer.



# Resumen ejecutivo

**Título:** Radiocirugía y radioterapia estereotáxica corporal. Eficacia, seguridad y eficiencia en cáncer de pulmón primario y oligometástasis pulmonares.

**Autores:** Ruth Ubago Pérez y Sergio Márquez Peláez.

## Introducción

La radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) es una técnica de radioterapia externa que, a través de un sistema de coordenadas tridimensionales independientes del paciente, permite una precisa localización de la lesión. La radioterapia se administra en forma de haces de radiación altamente conformados y convergentes sobre la lesión que hacen posible la administración de dosis muy altas de radioterapia sin incrementar la irradiación de los órganos o estructuras sanas adyacentes. El procedimiento se denomina radiocirugía estereotáxica si se administra una única fracción de radioterapia, y si se utiliza más de una fracción la técnica se denomina radioterapia estereotáxica.

Actualmente la SBRT se orienta hacia el tratamiento de tumores primarios en estadio temprano (cáncer de pulmón, cáncer de próstata y carcinoma renal) o enfermedad tumoral oligometastásica (metástasis pulmonares, hepáticas, espinales y paraespinales), utilizando pocas fracciones de radiación con el objetivo de inducir altas tasas de control local sin incrementar la toxicidad y acortando de forma importante el tiempo global de tratamiento.

## Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la radiocirugía y la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio I y en pacientes con oligometástasis pulmonares.

Analizar la evidencia sobre aspectos de eficiencia económica del uso de SBRT en pacientes con CPNM en estadio I y en pacientes con oligometástasis pulmonares.

## Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia, seguridad y eficiencia se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura publicada en las principales bases de datos referenciales MEDLINE, EMBASE, INAHTA, Cochrane Library y CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Los criterios de selección de la revisión sistemática de eficacia y seguridad fueron estudios realizados en pacientes con CPNM estadio I o pacientes con oligometástasis pulmonares, sometidos a radioterapia estereotáxica corporal en una o varias fracciones, en comparación con cirugía u otro tipo de radioterapia,

o en ausencia de comparador, en los que se evaluó la eficacia (supervivencia y tasa de control local), calidad de vida y toxicidad derivada del tratamiento. Los diseños de los estudios a incluir fueron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), estudios de intervención no aleatorizados y estudios observacionales.

Los criterios de selección de la revisión de eficiencia se adaptaron en cuanto al tipo de estudio a incluir (evaluaciones económicas completas de tipo análisis de minimización de costes, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, análisis coste-beneficio, análisis de costes y análisis de impacto presupuestario) y los resultados medidos (costes, coste por año de vida ganado, coste por año de vida ajustado por calidad, balance coste-beneficio y medidas de impacto presupuestario).

## **Resultados**

En la revisión sistemática de eficacia y seguridad de pacientes con **CPNM estadio I** se incluyeron 18 documentos y en la evaluación de pacientes con **oligometástasis pulmonares**, 8 documentos.

Para los pacientes con CPNM estadio I se localizó una revisión sistemática con metaanálisis (Zhang *et al.*) que evaluó la eficacia y seguridad de SBRT en este tipo de pacientes. Posteriormente, y para su actualización, se localizaron 16 estudios observacionales adicionales. Los estudios incluidos fueron; un estudio de intervención no aleatorizado, cinco estudios de casos controles y 10 estudios de series de casos. También se incluyó un metanálisis comparativo de estudios observacionales de SBRT, radioterapia convencional y de radioterapia de partículas (de protones y de iones de carbono) (Grutters *et al.*).

Los estudios incluidos en la revisión sistemática con metaanálisis (Zhang *et al.*) fueron estudios de intervención no aleatorizados y estudios observacionales. La dosis equivalente biológica ( $BED_{10}$ ) calculada para cada uno de los estudios alcanzó valores entre 51 y 196 Gy. Los valores de eficacia calculados en el metanálisis fueron los siguientes: tasa de supervivencia global (SG) al año: 83 %, tasa de SG a los tres años: 56 % y tasa de SG a los cinco años: 36 %. Las tasas calculadas de control local (CL) fueron: 95%, 88 % y 76 % para uno, tres y cinco años, respectivamente. La tasa de eventos adversos (EA) graves estimada para el total de los estudios fue 7,6 %.

En los 16 estudios observacionales localizados posteriormente en la actualización de la revisión sistemática, los intervalos de los valores de eficacia y seguridad descritos fueron consistentes y contenían los valores obtenidos en la revisión sistemática inicial. Las reacciones adversas de grado 3 y superiores fueron principalmente neumonitis, disnea, dolor torácico y fractura costal. Se describieron tres muertes relacionadas con el tratamiento. En los estudios de casos controles en los que se realizó la comparación de pacientes no operables,

tratados con SBRT vs. radioterapia convencional se estimaron diferencias significativas en la supervivencia a favor del grupo tratado con SBRT, con valores de supervivencia global: 72% SBRT vs. 48% radioterapia convencional, y 71% SBRT vs. 42% radioterapia convencional, a dos y tres años, respectivamente. En los dos estudios de casos y controles apareados que evaluaron pacientes no operables tratados con SBRT vs. pacientes sometidos a cirugía (lobectomía y/o resección en cuña) no se estimaron diferencias significativas en la supervivencia global (al año y a los tres años) entre ambas técnicas.

Por otro lado, en el metanálisis de estudios observacionales de SBRT, radioterapia convencional y de radioterapia de partículas (de protones y de iones de carbono) (Grutters *et al.*) se estimaron diferencias significativas entre SBRT y radioterapia convencional, a favor de SBRT, en la SG y la supervivencia específica del cáncer (SEC) (tasas de SG: 70% vs. 53% y 42% vs. 19%, a los dos y cinco años y tasas de SEC: 83% vs. 67% y 63% vs. 43%, a los dos y cinco años, respectivamente). No se estimaron diferencias significativas entre SBRT y radioterapia basada en partículas.

Para los pacientes con **oligometástasis pulmonares** se localizó una revisión sistemática (Siva *et al.*) que evaluó la eficacia y seguridad de SBRT en este tipo de pacientes. Posteriormente, y para su actualización, se localizaron siete estudios adicionales. Los siete estudios incluidos fueron observacionales, todos ellos con diseño retrospectivo (series de casos).

En la revisión sistemática localizada (Siva *et al.*) se incluyeron estudios observacionales, sin grupo control, en los que se empleó una única dosis de radiación (radiocirugía) o más de una dosis (SBRT). En los estudios de radiocirugía incluidos, la BED<sub>10</sub> media ponderada fue de 87,1 Gy. Se notificaron tres eventos adversos de grado 3 (neumonitis). En los estudios incluidos de SBRT, la BED<sub>10</sub> al isocentro descrita se situó entre 77 y 183 Gy. Hubo una necrosis de esófago grado 5. La tasa media ponderada de eventos adversos de grado 3 y superiores fue de 2,6%. Para ambos tipos de estudios se obtuvieron valores medios ponderados para las variables tasa de CL y tasa de SG a los dos años, siendo similares entre los dos tipos de estudios y encontrándose entorno al 78 y 51%, respectivamente.

En los siete estudios observacionales localizados para la actualización de la revisión sistemática, los intervalos de los valores de eficacia y seguridad descritos eran consistentes y contenían los valores obtenidos en la revisión sistemática inicial. Las reacciones adversas de grado 3 y superiores fueron principalmente casos de neumonitis. Se describió una muerte por neumonitis.

En la revisión sistemática de eficiencia económica se incluyeron cuatro documentos (un análisis de coste efectividad, dos análisis de coste utilidad y un análisis de costes), todos referidos a pacientes con CPNM en estadio I. El análisis de coste efectividad comparó SBRT frente a cirugía,

los análisis de coste utilidad se realizaron comparando SBRT frente a radioterapia convencional fraccionada y ablación por radiofrecuencia, uno de ellos, y el otro comparó SBRT frente a terapia de partículas (iones de carbono y protones) y radioterapia convencional. El análisis de costes comparó SBRT frente a radioterapia convencional fraccionada.

El análisis de coste efectividad indicó que SBRT presentó menor coste frente a la cirugía aunque con menor número de años de vida ganados (AVG) (razón coste eficacia incremental ó RCEI de 7.753 dólares por AVG para la cirugía frente a la SBRT). Los resultados, en términos incrementales, estuvieron entre 9.806 y 19.264 dólares por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para SBRT, al comparar con ablación por radiofrecuencia y radioterapia convencional fraccionada, respectivamente. En el otro análisis de coste utilidad, SBRT presentó dominación (menor coste y mejor resultado en salud) frente a la radioterapia convencional y frente a la terapia de protones. Asimismo, SBRT presentó menor coste frente a terapia de iones de carbono aunque con menor número de AVAC (RCEI de 67.257€ por AVAC para la terapia de iones de carbono frente a SBRT). El análisis de costes indicó ahorro con el uso de SBRT frente a la radioterapia convencional fraccionada y mejores resultados en salud pero no estimó medidas de asociación de coste por resultado.

## **Conclusiones**

### ***Pacientes con CPNM estadio I tratados con SBRT***

- Hasta la fecha no se han localizado ECAs publicados que evalúen el tratamiento con SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas (cirugía, radioterapia convencional o de partículas).
- El nivel de evidencia científica sobre resultados de tratamiento con SBRT es moderado si bien la producción científica es cuantiosa. Los estudios localizados son de intervención no aleatorizados y observacionales.
- En los estudios localizados existe elevada heterogeneidad: variabilidad en los esquemas de fraccionamiento empleados, en la población tratada y por lo tanto en los resultados de eficacia descritos.
- Las reacciones adversas graves descritas son principalmente neumonitis, disnea, dolor torácico y fractura costal.
- En los estudios observacionales con grupo comparativo localizados, para pacientes principalmente no operables (estudios de series de casos y metanálisis de estudios observacionales), se estima una mejora en la supervivencia global para los pacientes tratados con SBRT con respecto a los tratados con radioterapia conformada tridimensional mientras que no se estiman diferencias en la supervivencia global

entre los pacientes tratados con SBRT y los sometidos a cirugía y entre SBRT y radioterapia de partículas.

- Debido al limitado nivel de evidencia de los estudios comparativos localizados no se pueden extraer conclusiones sólidas acerca de la eficacia y seguridad de SBRT en el tratamiento de estos pacientes.
- Son necesarios, por tanto, estudios de alta calidad metodológica que comparen de forma directa pacientes con CPNM estadio I tratados con SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas.
- Se han localizado cuatro ECAs en desarrollo que podrían proporcionar comparaciones adecuadas para pacientes tratados con SBRT y con cirugía (estudio ROSEL, estudio STARS y otro estudio en fase III) o entre pacientes tratados con SBRT y con radioterapia convencional (estudio CHISEL).
- La bibliografía localizada sobre aspectos de eficiencia económica en pacientes con CPNM estadio I tratados con SBRT es escasa y se basa en estudios comparativos de eficacia de bajo nivel de evidencia, si bien puede concluirse que la revisada señala el tratamiento con SBRT como eficiente en términos de coste-utilidad (dos estudios) frente a ablación por radiofrecuencia, radioterapia convencional y radioterapia de protones y también, en términos de costes, respecto a la radioterapia convencional fraccionada (un estudio). Por otra parte, en el estudio de coste-efectividad localizado la cirugía resulta eficiente frente a SBRT, bajo las consideraciones realizadas en cuanto a metodología y transferibilidad (las cuales han de ser confirmadas mediante datos obtenidos a partir de ECAs).

### **Pacientes con oligometástasis pulmonares tratados con SBRT**

- Hasta la fecha no se han localizado ECAs que evalúen el tratamiento de SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas (cirugía, o radioterapia convencional).
- El nivel de evidencia científica sobre resultados de tratamiento con SBRT es moderado. Todos los estudios localizados son observacionales, sin grupo control.
- En los estudios observacionales hay alta heterogeneidad: variabilidad en los esquemas de fraccionamiento empleado, en la población tratada y así pues en los resultados de eficacia obtenidos.
- Las reacciones adversas graves descritas son principalmente episodios de neumonitis.
- No se pueden extraer conclusiones sólidas acerca de la eficacia y seguridad de SBRT en el tratamiento de estos pacientes.

- Son necesarios, por tanto, estudios de alta calidad metodológica que comparen de forma directa pacientes con oligometástasis pulmonares tratados con SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas.
- No se han localizado estudios sobre aspectos económicos ni evaluaciones económicas completas que evalúen el tratamiento de SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas para pacientes con oligometástasis pulmonares.

# Executive summary

**Title:** Radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. Efficacy, safety and efficiency in primary lung cancer and pulmonary oligometastases.

**Authors:** Ruth Ubago Pérez and Sergio Márquez Peláez.

## Introduction

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is an external radiation modality that uses a system of three dimensional references independent of the patient to achieve a precise location of the lesion. Stereotactic radiotherapy generates highly conformal, precisely focused radiation beams to administer very high doses of radiation without increasing the radiation to healthy surrounding organs or structures. When the procedure is carried out in one treatment session, the procedure is termed stereotactic radiosurgery, and when it is administered in several fractions, the radiation modality is termed stereotactic radiotherapy.

Stereotactic body radiation therapy is basically administered for nonmetastatic primary cancer in early stages (lung, prostate and renal cancer) and oligometastases (lung, liver, spinal and paraspinal metastases), using hypofractionated scheme, achieving high rates of local control while minimizing treatment toxicity and shorting the global time of treatment.

## Objectives

Evaluate the efficacy, safety and efficiency of radiosurgery and stereotactic body radiotherapy in stage I non small cell lung cancer (NSCLC) patients and in the treatment of pulmonary oligometastases.

## Methodology

To accomplish evidence-based response to efficacy and safety and efficiency objectives, an exhaustive search of the published literature in referencial data sources was performed. Studies regarding patients with stage I NSCLC or pulmonary oligometastases, treated with radiosurgery or SBRT were included in the assessment. The overall survival, local control rate, quality of life and toxicity were assessed. Design studies included were health technology assessment reports, metanalysis, systematic reviews, randomized clinical trials, non randomised controlled trial and observational studies.

The selection criteria of the studies in the efficiency assessment were economic evaluations of cost minimization, cost effectiveness, cost utility, cost benefit and budget impact analysis. Costs, incremental cost effectiveness ratios (ICER) in terms of life years gained (LYG) and quality adjusted life years (QALY) and budgetary impact were assessed.

## Results

Eighteen documents were included in the systematic review of efficacy and safety of **stage I NSCLC patients**. Eight documents were included in the systematic review of **pulmonary oligometastases**.

A systematic review with metanalysis (Zhang *et al.*) was included in the assement of **stage I NSCLC patients**. To update this review, 16 additional observational studies were assessed: one non randomised controlled trial, five case control studies and ten observational studies. A comparative metanalysis that pooled SBRT, conventional radiotherapy and particle (proton and carbon ion) therapy observational studies was also included (Grutters *et al.*).

The systematic review and metanalysis carried by Zhang *et al.* included non randomised controlled trial and observational studies. The calculated biologically equivalent dose (BED<sub>10</sub>) for each study ranged between 51 and 196 Gy. The pooled estimate overall survival rate was 83%, 56% and 36 for one, three and five years, respectively. The pooled estimate local control rate was 95%, 88% and 76% for one, three and five years, respectively. The global rate of serious adverse events was 7.6 %.

In the 16 additional observational studies, the values obtained for local control rates and overall survival rates were consistent with those described in the systematic review and metanalysis carried by Zhang *et al.* Main serious adverse events were pneumonitis, dyspnea, chest pain and rib fracture episodes. Three deaths related to treatment were described. In case control studies that assessed inoperable patients treated with SBRT vs. convencional radiotherapy, statistically significant differences were observed in the group treated with SBRT. Estimated values for overall survival rates were: 72% SBRT vs. 48% convencional radiotherapy and 71% SBRT vs. 42% convencional radiotherapy, for two and three years, respectively. In case control studies that assessed inoperable patients treated with SBRT vs. surgery (lobectomy or wedge resection) no differences in overall survival were observed between both treatments.

In the comparative metanalysis carried by Grutters *et al.* corrected pooled estimated for two and five years overall survival and disease specific survival were statistically significantly higher than those values for conventional radiotherapy (overall survival:70% vs. 53% and 42% vs. 19% for two and five years, respectively) (disease specific survival:83% vs. 67%

and 63% vs. 43% for two and five years, respectively). No significant differences were observed between SBRT and particle therapy.

A systematic review (Siva *et al.*) was included in the assessment of **pulmonary oligometastases**. Also, to update this review, seven additional observational studies were assessed, all of them were retrospective studies.

The systematic review carried by Siva *et al.* included observational studies. Both single fraction stereotactic radiosurgery and hypofractionated radiotherapy studies were considered. In the radiosurgery series the mean weighted BED<sub>10</sub> was 87.1 Gy. Three serious adverse events (grade 3 pneumonitis) were reported. In the hypofractionated radiotherapy series BED<sub>10</sub> at isocenter ranged between 77 and 183 Gy. There was a grade 5 esophageal necrosis reported in one patient. The weighted rate of grade 3 or greater adverse events was 2.6 %. For both series of studies similar weighted rates for two year local control and overall survival were obtained: 78 and 51%, respectively.

In the seven additional observational studies, the values obtained for local control rates and overall survival rates were consistent with those described in the systematic review carried by Siva *et al.* Grade 3 or greater adverse events were mainly pneumonitis episodes. There was documented a grade 5 pneumonitis.

Four documents were included in the systematic review of the efficiency of SBRT in the treatment of **stage I NSCLC patients** (one cost effectiveness analysis, two cost utility analyses and one cost analysis). The relative cost effectiveness analysis compared SBRT and surgical intervention. The cost utility analyses were used to compare SBRT vs. conventional radiotherapy and radiofrequency ablation and also comparing SBRT vs. particle and conventional radiotherapy. The cost analysis compared SBRT and conventional radiotherapy.

The cost effectiveness analysis showed that SBRT was less expensive than surgery but this resulted in an ICER of \$7,753 per life years gained for surgery compared to SBRT. The incremental cost effectiveness ratios per QALY ranged from \$9,806 to \$19,264 for SBRT compared to radiofrequency ablation and compared to conventional radiotherapy, respectively. In the other cost utility analysis SBRT dominated (it achieved both cost and better health benefits) protons and conventional radiotherapy. Carbon ion therapy yielded the most QALYs per patient. SBRT was less expensive but this resulted in an ICER of €67,257 per QALY gained for carbon ions compared to SBRT. The cost analysis indicated that SBRT was significantly less expensive than conventional radiotherapy but there were no association values for cost outcomes.

## **Conclusions**

### **SBRT to treat Stage I NSCLC patients**

- No randomised controlled trials that assess SBRT compared to other therapeutic alternatives (surgery, conventional or particle radiotherapy) have been found.
- The levels of evidence for studies of treatment with SBRT are low although the scientific production is high. The studies that were found are non randomised controlled studies and observational studies.
- Studies show high heterogeneity. There is variability in the fractionation schemes, patients treated and consequently in the efficacy and safety results.
- Main serious adverse events described are pneumonitis, dyspnea, chest pain and rib fracture episodes.
- There has been estimated an improvement in overall survival in inoperable patients treated with SBRT *vs.* conventional radiotherapy (outcomes assessed in case control studies and comparative metanalysis). No differences have been estimated in overall survival between patients treated with SBRT and surgery, and patients treated with SBRT and particle therapy.
- No solid conclusions of the efficacy and safety of SBRT can be drawn owed to low level of evidence of the comparative studies found.
- High methodological quality studies are needed to asses directly stage I NSCLC patients treated with SBRT *vs.* other therapeutic alternatives.
- There are four randomised controlled trials ongoing. These studies will asses properly SBRT *vs.* surgery (ROSEL study, STAR study and other phase III study) and SBRT *vs.* conventional radiotherapy (CHISEL study).
- The bibliography about efficiency results for stage I NSCLC patients is scarce and the comparative studies are low level evidenced. It can be concluded that results point out that SBRT treatment is efficient compared to radiofrequency ablation, conventional radiotherapy and protons radiotherapy in terms of cost utility (two studies) and that SBRT is efficiente compared to conventional radiotherapy in terms of cost (one study). On the other hand, in the cost effectiveness analysis surgery appears to meet the standards for cost effectiveness compared to SBRT, under many methodology considerations (this results should be confirmed in a randomized controlled trial).

### **SBRT to treat pulmonary oligometastasis**

- No randomised controlled trials that assess SBRT compared to other therapeutic strategies (surgery or conventional radiotherapy) have been found.
- The levels of evidence for studies of treatment with SBRT are low. The studies that were found are observational studies without control group.
- Studies show high heterogeneity. There is variability in the fractionation schemes, patients treated and consequently in the efficacy and safety results.
- Main serious adverse events described are pneumonitis episodes.
- No solid conclusions of the efficacy and safety of SBRT can be drawn owed to low level of evidence of the studies found.
- High methodological quality studies are needed to assess directly pulmonary oligometastases treated with SBRT vs. other therapeutic alternatives.
- No efficiency studies that assess SBRT compared to other therapeutic alternatives in patients with pulmonary metastases have been found.



# Introducción

La radioterapia es una de las principales modalidades terapéuticas que existe contra el cáncer. En la última década, la introducción de nuevas tecnologías ha permitido incorporar sofisticadas técnicas de irradiación, que han tenido por objeto conseguir altos índices de conformación geométrica ajustadas a las diferentes morfologías de los volúmenes tumorales, y distribuciones de alto gradiente de dosis para administrar una dosis eficaz en el tumor evitando y/o minimizando la radiación innecesaria en las estructuras anatómicas correspondientes a los tejidos sanos inmediatamente adyacentes. En este sentido, han sido desarrolladas la radiocirugía y radioterapia estereotáxica, la radioterapia conformada tridimensional (3D CRT), la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia guiada por imagen (IGRT) (1).

La radioterapia estereotáxica es una técnica de radioterapia externa que, a través de un sistema de coordenadas tridimensionales independientes del paciente, permite una precisa localización de la lesión. La radioterapia externa se administra en forma de haces de irradiación altamente conformados, precisos y convergentes sobre la lesión que hacen posible la administración de dosis muy altas de radioterapia, en una sola dosis o en pocas fracciones, sin incrementar la irradiación de los órganos o estructuras sanas adyacentes. Se utiliza principalmente para tratar lesiones cerebrales utilizando una dosis única de radioterapia o en localizaciones extracraneales como pulmón e hígado de manera fraccionada (2).

El procedimiento se denomina radiocirugía o radiocirugía estereotáxica si se administra una única fracción de radioterapia. Si se utiliza más de una fracción la técnica se denomina radioterapia estereotáxica.

Aunque en la radioterapia estereotáxica se utilizan marcos corporales rígidos e indexados para la localización del volumen diana que debe ser irradiado, con los avances tecnológicos disponibles actualmente para la visualización diaria de las lesiones tratadas, antes y durante el tratamiento radioterápico (introducción de la radioterapia guiada por la imagen), los marcos corporales están en desuso y por lo tanto no se utilizan referencias externas. Así pues, el uso de inmovilizadores corporales dentro de un marco donde se sitúan los puntos de referencia, está evolucionando hacia el empleo de marcadores radioopacos internos o adquisición de imágenes tomográficas en la misma sala de tratamiento (IGRT). En estos casos se precisan sistemas de kilovoltaje o sistemas de TAC en la misma sala de tratamiento y sincronizar con la irradiación o minimizar los movimientos internos del volumen *target*. Actualmente podría afirmarse que, en el caso concreto de SBRT, la IGRT es un componente necesario en el procedimiento (3).

# Descripción de la tecnología y de su procedimiento de uso

## Inserción de un marco estereotáxico

Se precisa la colocación de una guía estereotáxica para inmovilizar al paciente y definir unos puntos de referencia externos. Esta guía puede ser fija (para un solo tratamiento) o reposicionable (para tratamiento fraccionado). En la radioterapia estereotáxica extracraneal suelen utilizarse inmovilizadores corporales (colchones de vacío o de resinas) dentro de un marco donde se sitúan los puntos de referencia, aunque actualmente este tipo de inmovilización está evolucionando hacia el empleo de marcadores internos o adquisición de imágenes tomográficas (IGRT) en la misma sala de tratamiento para verificación de la posición del tumor previa al tratamiento.

## Adquisición de imágenes

Posteriormente se adquieren imágenes de TAC en condiciones estereotáxicas (incluyendo los puntos de referencia) y habitualmente imágenes de RM para su fusión con las imágenes de TAC y reconstrucción tridimensional del paciente. También pueden utilizarse imágenes de PET cuando la delimitación de la lesión es dificultosa con TAC-RM.

## Planificación

En el planificador se contornean la lesión y los órganos y estructuras sanas adyacentes radiosensibles. Esto permite reconstruir al paciente en las tres dimensiones del espacio y diseñar de forma virtual el plan de tratamiento más adecuado. Se identifica y selecciona el plan de irradiación que mejor se adapta a la morfología de la lesión y que administra menos dosis de radioterapia sobre los órganos y estructuras sanas adyacentes. Con posterioridad se realiza la prescripción de la dosis de irradiación que debe abarcar toda la lesión y se optimiza el plan.

## Verificación

Antes de iniciar el tratamiento debe comprobarse la correcta disposición de ciertos componentes mecánicos del acelerador lineal y del haz de irradiación. El proceso de control de calidad consiste en la verificación de la correcta alineación de los láseres que sirven para el posicionamiento preciso del paciente antes del tratamiento y de la adecuada relación del haz de irradiación con respecto a un punto cuando gira el cabezal del acelerador.

También, si se utiliza multiláminas o micromultiláminas para la conformación del haz, debe verificarse su correcto recorrido en el movimiento de las láminas.

## Administración del tratamiento

El paciente se sitúa en la mesa de tratamiento de forma idéntica a la posición establecida en el TAC para la adquisición de imágenes. Las coordenadas numéricas estereotáxicas del centro de la lesión, calculadas por el planificador y referenciadas en los tres planos del espacio, son localizadas en una escala calibrada en décimas de milímetro sobre el marco estereotáxico. Estas referencias se hacen coincidir con los láseres que apuntan al isocentro mecánico del acelerador lineal (punto de rotación del cabezal del acelerador). El tratamiento puede realizarse utilizando distintas técnicas dependiendo del dispositivo de radioterapia.

## Dispositivos de irradiación empleados para la radioterapia estereotáxica

Las unidades de radioterapia más extendidas para el tratamiento con técnicas estereotáxicas son la *Gammaknife* y los aceleradores lineales. La *Gammaknife* se emplea exclusivamente para tratamientos con radiocirugía de lesiones cerebrales y no puede utilizarse para radioterapia estereotáxica.

Los aceleradores lineales generan rayos X y electrones a partir de diferencias de potencial eléctrico y son dispositivos de radioterapia externa que se utilizan de forma convencional para el tratamiento del cáncer y además pueden ser adaptados para radiocirugía o radioterapia estereotáxica. El tratamiento se administra mediante múltiples campos estáticos o arcos rotacionales del cabezal del acelerador que concentran la dosis de irradiación en la lesión mientras se minimiza al máximo la cantidad de irradiación en el tejido sano adyacente. La distribución de la dosis se conforma utilizando colimadores circulares, micromultiláminas con campos fijos o dinámicos e IMRT.

Existe en el mercado un dispositivo denominado *Cyberknife* (acelerador lineal con un brazo robotizado) que permite realizar el tratamiento con más grados de libertad en cualquier parte del cuerpo. La tomoterapia, acelerador lineal integrado en un TAC, también puede adaptarse para realizar tratamientos con técnicas estereotáxicas.

## Neoplasias para utilización de SBRT

Actualmente, el desarrollo tecnológico se orienta hacia el tratamiento de tumores primarios o enfermedad tumoral oligometastásica localizada en tórax, abdomen o pelvis, utilizando pocas fracciones con el objetivo de inducir altas tasas de control local, sin incrementar la toxicidad aguda o crónica y acortando de forma importante el tiempo global de tratamiento. La SBRT se está aplicando en tumores primarios en estadio temprano (cáncer de pulmón, cáncer de próstata y carcinoma renal) y para el tratamiento de oligometástasis (pulmonares, hepáticas, espinales y paraespinales) (2).

## Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

En Europa el cáncer de pulmón es la tercera causa más frecuente de cáncer (12,2% del total) tras el cáncer colorrectal y el cáncer de mama. El cáncer de pulmón, con una estimación de 342.000 muertes (19.9% del total) es la causa más frecuente de mortalidad por cáncer (año 2008) (4).

En España, la tasa ajustada de CPNM estimada es de 77,8 y 10,7 casos por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente (año 2008). Las estimaciones de mortalidad han sido de 66,3 y 8,7 para hombres y mujeres, respectivamente (año 1999) (5).

El CPNM representa el 85% de los casos de cáncer del pulmón. Aproximadamente, el 20% de los pacientes con CPNM presentan enfermedad temprana localizada. La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes operables con una tasa de supervivencia global a los 5 años del 65% para pacientes en estadio I. La radioterapia convencional fraccionada ofrece peores resultados para los pacientes médicamente inoperables (tasa de supervivencia global a los 5 años del 15% y tasa de control local del 50%) (6). La SBRT se presenta como un tratamiento alternativo para pacientes médicamente inoperables o para aquellos que rehúsan la cirugía.

## Oligometástasis pulmonares

Los pacientes con oligometástasis presentan un estado con metástasis aisladas en un número limitado de regiones (de uno a tres nódulos pulmonares). Es un estado intermedio entre la enfermedad metastásica diseminada y la enfermedad local. En este caso la terapia local (cirugía y radioterapia) puede mejorar la supervivencia. Cánceres primarios de colon, hígado y mama, principalmente, pueden hacer metástasis en el pulmón (7).

# Justificación

Debido al importante impacto clínico que supone la SBRT, y a la elevada producción científica existente, se debe analizar el beneficio clínico, que debería ser demostrado en estudios aleatorizados. Para la elaboración de este informe se propone realizar una revisión sistemática de la literatura para evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de la radioterapia estereotáctica corporal. Se orientará al uso de la SBRT para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico estadio I y para el tratamiento de las oligometástasis pulmonares.



# Parte 1. Evaluación de la eficacia y la seguridad



# Objetivos

- Evaluar la eficacia y seguridad de la radioterapia estereotáxica corporal en pacientes con CPNM en estadio I.
- Evaluar la eficacia y seguridad de la radioterapia estereotáxica corporal en pacientes con oligometástasis pulmonares.



# Material y Métodos

## Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad de SBRT se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 11 de noviembre de 2011.

Se efectuó una búsqueda para la localización de informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. También se revisaron las páginas web de las sociedades científicas de oncología radioterápica nacionales e internacionales. Igualmente se realizaron búsquedas en las bases de datos referenciales MEDLINE, EMBASE, INAHTA, Cochrane Library y CRD.

La búsqueda bibliográfica fue realizada por el Servicio de Documentación e Información de la AETSA. En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda.

Adicionalmente se realizó una búsqueda manual “cruzada”, a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

## Criterios de selección de la revisión sistemática

### Criterios de inclusión

**Población:** pacientes con CPNM estadio I o pacientes con oligometástasis pulmonares.

**Intervención:** tratamiento con SBRT. En una o varias fracciones; radiocirugía o radioterapia corporal hipofraccionada.

**Comparador:** tratamiento estándar o ausencia de comparador.

- En pacientes con CPNM estadio I: Cirugía o cualquier otro tratamiento de radioterapia.
- En pacientes con oligometástasis pulmonares: metastasectomía.

**Resultados:** eficacia (SG, SEC y CL), calidad de vida y seguridad (mortalidad asociada al tratamiento y EA).

**Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas, ECAs, estudios de intervención no aleatorizados, estudios analíticos observacionales: estudios de casos controles y estudios descriptivos: series de casos.

## Criterios de exclusión

Para CPNM, se excluyeron los estudios con 20 pacientes o menos. No se excluyeron los artículos por tamaño muestral en los pacientes con oligometástasis pulmonares.

Sólo se incluyeron artículos publicados a texto completo en inglés o español.

## Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura

Para la elaboración de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión. En una primera etapa se localizaron las revisiones sistemáticas y metanálisis, para posteriormente, actualizar la información obtenida, mediante la selección de los artículos publicados con posterioridad a la fecha de búsqueda de la revisión sistemática o metanálisis seleccionado.

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metanálisis se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del SIGN (8). La evaluación de la calidad de los estudios de intervención no aleatorizados se realizó con la escala TREND versión 1.0 (9). Para los estudios observacionales (estudios de casos y controles) se utilizó la escala STROBE (10) (Anexo III).

La escala SIGN para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas/metanálisis incluye 5 ítems relacionados con la validez interna y uno de valoración general de la calidad del estudio (en base a su capacidad para minimizar los sesgos). Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

- **++:** Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.
- **+:** Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.
- **-:** Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas.

La lista de comprobación TREND incluye un cuestionario de verificación de 22 puntos que han de cumplir los estudios de intervención no aleatorizados. Se resumen las normas que aseguran la fiabilidad de los datos obtenidos y la calidad de las conclusiones que se pueden derivar de ellos y aportan transparencia a la evaluación de intervenciones. Éstas abarcan título, resumen, introducción y las secciones de métodos, análisis, resultados y discusión de los estudios.

Para la evaluación de los estudios observacionales se utilizó la declaración STROBE que incluye una lista de verificación de 22 puntos. Estos se refieren a diversos aspectos del contenido de los estudios, como el título y resumen (punto 1), introducción (puntos 2 y 3), metodología (puntos 4-12), resultados (puntos 13-17) y discusión (puntos 18-21), así como a otros apartados relevantes (punto 22 relativo a la financiación). La lista está desarrollada para tres diseños de estudios observacionales (estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios transversales). Dieciocho puntos son comunes, mientras que 4 puntos son específicos de los diferentes diseños (puntos 6, 12, 14 y 15) y se proporcionan versiones diferentes (ya sean totales o parciales) para estos puntos según el diseño específico. Los puntos de la lista deberían ser abordados con detalle y claridad suficiente en el estudio observacional.

Finalmente se realizó la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia y seguridad.

Para cada estudio se registraron los siguientes datos: año, tipo de estudio, características basales de los pacientes tamaño muestral, tipo de intervención y resultados de las variables de eficacia y seguridad. Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios.

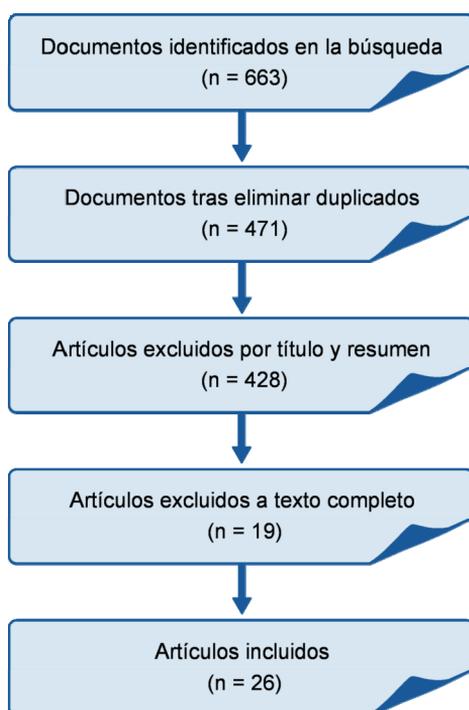


# Resultados

## Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad

En la búsqueda bibliográfica se localizaron un total de 663 artículos en las bases de datos (259 en MEDLINE, 394 en EMBASE, 7 en el CRD y 3 en la *Cochrane Database of Systematic Reviews*). En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. Se obtuvo el texto completo de 45 artículos, de los cuales 26 cumplieron los criterios de inclusión. Dos de ellos fue localizado manualmente. Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios de eficacia y seguridad.**



# Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

## **Pacientes con CPNM estadio I.**

En la revisión sistemática de eficacia y seguridad de pacientes con **CPNM estadio I** se incluyeron 18 documentos.

Se localizó una revisión sistemática con metanálisis de estudios observacionales que evaluó la eficacia y seguridad de SBRT en pacientes con CPNM estadio I (Zhang *et al.*) (11). La búsqueda de esta revisión incluyó la literatura publicada hasta junio de 2010, por lo que se actualizó la revisión desde esa fecha hasta el 11 de noviembre de 2011. De este modo, se localizaron 16 estudios adicionales (12-27).

También se localizó un metanálisis de estudios observacionales de pacientes con CPNM estadio I no operables, que comparó la eficacia de SBRT con radioterapia convencional y con radioterapia de partículas (protones e iones de carbono) (Grutters *et al.*) (28).

## **Pacientes con oligometástasis pulmonares**

En la revisión sistemática de eficacia y seguridad de pacientes con **oligometástasis pulmonares** se incluyeron ocho documentos.

Se localizó una revisión sistemática que evaluó la eficacia y seguridad de SBRT en pacientes con oligometástasis pulmonares (Siva *et al.*) (29). La búsqueda de esta revisión incluyó la literatura publicada hasta abril de 2009, por lo que se actualizó la revisión desde esa fecha hasta el 11 de noviembre de 2011. De este modo, se localizaron siete estudios adicionales (30-36).

## **Pacientes con CPNM estadio I**

Revisión sistemática con metanálisis. Estudio de Zhang *et al.* (11)

El estudio constaba de una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis de estudios observacionales. El objetivo principal fue estudiar la relación entre BED<sub>10</sub> y eficacia de SBRT en términos de SG, SEC y CL (Anexo IV) y determinar el intervalo óptimo de BED<sub>10</sub>, en pacientes en estadio I con CPNM. Los autores analizaron la evidencia disponible hasta junio de 2010.

La calidad del estudio se consideró media alta, tras aplicar la escala del SIGN debido a que la pregunta principal de investigación, la metodología de la búsqueda bibliográfica, la extracción de datos y la combinación de los mismos fueron adecuadas. (Anexo III).

Se incluyeron los estudios de pacientes con CPNM en estadio I (T1-2N0M0) tratados con SBRT. Se recogieron las variables de eficacia SG, SEC, CL y EA clasificados según CTCAE versión 2.0-3.0. Para cada estudio, se calculó la BED<sub>10</sub> según la ecuación:  $BED_{10} = n \times d [1 + d/(\alpha/\beta)]$ , siendo n y d el número de fracciones y la dosis por fracción, respectivamente y considerando  $\alpha/\beta=10$ . Para cada estudio se aportó el valor de BED<sub>10</sub> promedio ponderado.

Los estudios se clasificaron según BED<sub>10</sub> en cuatro categorías (según el cuartil de los estudios incluidos): estudios con BED<sub>10</sub> baja (<83,2 Gy), BED<sub>10</sub> media (83,2-106 Gy), BED<sub>10</sub> media alta (106-146 Gy) y BED<sub>10</sub> alta >146 Gy.

Para obtener las estimaciones agregadas de SG, CL y SEC se realizó un metanálisis de estudios observacionales según Stroup *et al.* (37). Se obtuvieron los valores agregados de SG, CL y SEC según BED<sub>10</sub>. Se analizó la presencia de efectos modificadores (entre las características de la población de estudio) en el modelo de meta-regresión.

### **Características de los estudios incluidos**

El metanálisis incluyó 34 estudios, todos ellos observacionales, con un total de 2587 pacientes. No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado. Las principales características de los estudios se indican en la Tabla 1.

Según el diseño de los estudios, 7 fueron estudios de intervención no aleatorizados (5 estudios fase II, 1 estudio fase I y otro estudio fase I/II), 14 fueron estudios observacionales retrospectivos y 13, estudios observacionales prospectivos. De los 34 estudios seleccionados, 12 se realizaron en Norte América, 11 en Europa y 11 en Asia.

Los estudios diferían ampliamente en relación a algunas características basales de los pacientes: el porcentaje de hombres varió entre el 20% y el 94, el porcentaje de pacientes con tumor T1 se encontró entre el 34% y el 100% y la proporción de pacientes no operables se situó entre el 42% y el 100%.

La BED<sub>10</sub> promedio calculada para cada uno de los estudios se encontró entre los valores de 51 y 196 Gy. El periodo de seguimiento de los pacientes también fue muy variado; de 8 a 50 meses (mediana de seguimiento).

### **Resultados de eficacia y seguridad**

Tras el análisis de los factores modificadores mediante la meta-regresión, únicamente el porcentaje de pacientes con tumores menores de 3 cm modificó los coeficientes de regresión. Así pues, se modificaron los valores estimados agregados de las variables resultado, mediante la aplicación de los resultados a una población del 64,2% de los pacientes con tumores menores de 3 cm (media ponderada de los 34 estudios).

Los resultados de eficacia agregados según BED<sub>10</sub> se presentan en la Tabla 2. Los resultados de seguridad se muestran en la Tabla 3.

### **Resultados de eficacia al año**

Hubo 16 estudios que evaluaron la tasa de SG, seis estudios analizaron la tasa de SEC y seis estudios evaluaron la tasa de CL. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos clasificados según  $BED_{10}$  para cada una de las variables evaluadas. Los valores estimados totales fueron 0,83, 0,92 y 0,95 para tasa de SG, tasa de SEC y tasa de CL al año, respectivamente.

### **Resultados de eficacia a los dos años**

Se localizaron 20 estudios que evaluaron la tasa de SG, diez estudios analizaron la tasa SEC y diez estudios evaluaron la tasa de CL. Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo  $BED_{10}$  medio para la tasa corregida de SG a los dos años comparado con los valores obtenidos para los grupos  $BED_{10}$  bajo y  $BED_{10}$  alto. También hubo diferencias significativas en la tasa de SG a los dos años a favor de  $BED_{10}$  medio alto comparada con  $BED_{10}$  alto. Las diferencias en la tasa agregada de control local a los dos años fueron estadísticamente significativas a favor de los grupos  $BED_{10}$  alto y  $BED_{10}$  medio alto comparados con el grupo  $BED_{10}$  medio. Los valores estimados totales fueron 0,63, 0,84 y 0,92 para tasa de SG, tasa de SEC y tasa de CL a los dos años, respectivamente.

### **Resultados de eficacia a los tres años**

Se localizaron 20 estudios que evaluaron la tasa de SG, 13 estudios analizaron la tasa SEC y 20 estudios evaluaron la tasa de CL. Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo  $BED_{10}$  medio para la tasa corregida de SG a los tres años con la correspondiente de los grupos  $BED_{10}$  bajo y  $BED_{10}$  alto. La diferencia en la tasa corregida de SEC a los tres años fue estadísticamente significativa a favor del grupo  $BED_{10}$  medio comparado con el grupo  $BED_{10}$  bajo. La diferencia en la tasa corregida de SEC a los tres años fue estadísticamente significativa a favor del grupo  $BED_{10}$  alto comparado con el grupo  $BED_{10}$  medio. Los valores estimados totales fueron 0,56, 0,75 y 0,88 para tasa de SG, tasa de SEC y tasa de CL a los tres años, respectivamente.

### **Resultados de eficacia a los cinco años**

Se localizaron siete estudios que evaluaron la SG, cinco estudios analizaron la tasa de SEC y dos estudios evaluaron la tasa de CL. Las diferencias en la tasa agregada de SG y en la tasa de SEC a los cinco años fueron estadísticamente significativas a favor del grupo  $BED_{10}$  medio comparadas con los valores para el grupo  $BED_{10}$  medio alto. Los valores para el grupo  $BED_{10}$  medio estimados totales fueron 0,36, 0,52 y 0,76 para tasa de SG, tasa de SEC y tasa de CL a los cinco años, respectivamente.

### **Resultados de seguridad. Eventos adversos graves (grado 3-5)**

De los 34 estudios incluidos, todos excepto seis recogieron el porcentaje de EA graves. Ocho estudios indicaron que no hubo ningún EA grave. Los EA graves oscilaron entre el 0 y el 28% (Tabla 1). Según la escalada de dosis, de BED<sub>10</sub> bajo a BED<sub>10</sub> alto, la incidencia de EA graves iba en aumento pero únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos BED<sub>10</sub> bajo y BED<sub>10</sub> alto (Tabla 3).

**Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang et al.**

Año	País	Diseño	Tamaño Muestral (n)	BED <sub>10</sub> (Gy)	Hombres (%)	T1 (%)	Edad (mediana años)	Tamaño tumoral (mediana/ media cm)	Seguimiento (mediana en meses)	Pacientes no operables (%)	EA grado 3-5 (%)
1994	Países Bajos	R	47	51	94	34	75	Ni (3,6)	Ni(35)	94	0
2001	Japón	R	50	94	70	48	71	3,2	36	42	4
2005	Suecia	R	45	113	56	40	74	3,5	43	100	0
2006	Suecia	R	138	97	50	41	74	3,7	33	97	10,1
2006	Noruega Alemania	I/II	68	83	71	Ni (55)	76	3,7	17	Ni (76)	9,2
2006	China	P	25	75	Ni (64)	Ni (82)	Ni (76)	Ni (2,7)	27	Ni (100)	2,3
2006	Corea	P	21	68	86	62	72	2,3	13	76	0
2007	Japón	R M	257	100	Ni (67)	64	74	2,8	38	62	7,6
2007	EEUU	P	61	161	33	52	74	2,2	17	100	0
2007	EEUU	P	58	159	64	55	74	2,3	43	Ni (100)	Ni
2007	Italia	P	43	57	79	56	75	3,0	14	67	0
2007	Japón	II	31	110	81	61	77	2,5	32	65	3,2

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang et al. (Continuación)											
Año	País	Diseño	Tamaño Muestral (n)	BED <sub>10</sub> (Gy)	Hombres (%)	T1 (%)	Edad (mediana años)	Tamaño tumoral (mediana/ media cm)	Seguimiento (mediana en meses)	Pacientes no operables (%)	EA grado 3-5 (%)
2008	Canadá	P	76	135	51	70	73	2,3	8	Ni (76)	5,3
2008	EEUU	P	60	80	Ni (26)	75	75	Ni (2,0)	37	100	Ni
2008	EEUU	I	50	157	44	Ni (65)	Ni (73)	Ni (1,5)	Ni (28)	Ni (70)	6
2008	Alemania	R	40	82	80	55	74	2,7	20	93	5
2008	China	R	20	138	80	80	76	2,4	21	65	0
2009	Japón	R	115	106	76	81	77	2,0	14	63	5,3
2009	EEUU	R	93	100	46	74	73	2,3	15	93	Ni
2009	Dinamarca	R	88	76	51	58	73	3,0	44	100	14
2009	Países Bajos	P	70	169	Ni (74)	56	76	2,7	15	93	11,4
2009	EEUU	II	70	196	Ni (48)	49	Ni (75)	Ni (2,7)	50	Ni (82)	17,1
2009	Japón	R	63	100	63	60	78	Ni (3,4)	31	78	3,2
2009	Suecia	II	57	113	46	70	75	2,5	35	93	28
2009	Japón	P	42	110	74	71	74	2,6	32	83	0
2009	Corea	P	32	105	81	50	73	2,3	27	94	9,4
2009	EEUU	R	21	83	43	67	71	2,2	24	100	0
2009	EEUU	P	20	147	25	Ni (67)	74	2,0	25	100	5

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang et al. (Continuación)											
Año	País	Diseño	Tamaño Muestral (n)	BED <sub>0</sub> (Gy)	Hombres (%)	T1 (%)	Edad (mediana años)	Tamaño tumoral (mediana/ media cm)	Seguimiento (mediana en meses)	Pacientes no operables (%)	EA grado 3-5 (%)
2010	Países Bajos	R	203	144	65	58	79	3,4	13	80	7,8
2010	Italia	II	62	113	84	69	74	2,4	28	90	7,7
2010	EEUU	II M	Países bajos	151	38	80	72	Ni (1,9)	34	100	16,3
2010	Japón	P	52	106	69	83	78	2,2	14	Ni (66)	Ni
2010	EEUU	P	20	141	20	100	75	2,2	43	100	Ni
2010	EEUU	R	434	164	53	76	74	2,0	16	Ni (80)	Ni

Ni: No indicado; R: retrospectivo; P: prospectivo; M: multicéntrico.

Tabla 2. Resultados de eficacia de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang et al.									
BED <sub>10</sub> grupo	Datos agregados	Datos corregidos	Datos agregados	Datos corregidos	Datos agregados	Datos corregidos	Datos agregados	Datos corregidos	Datos corregidos
	Tasa SG al año		Tasa SG a los 2 años		Tasa SG a los 3 años		Tasa SG a los 5 años		
Bajo	0,803 (0,706-0,910)	0,862 (0,761-0,973)	0,618 (0,564-0,673)	0,623 (0,543-0,712)	0,494 (0,437-0,550)	0,519 (0,435-0,615)	0,263 (0,116-0,491)		
Medio	0,841 (0,730-0,964)	0,830 (0,719-0,951)	0,740 (0,685-0,795)	0,761 (0,621-0,924)	0,611 (0,558-0,663)	0,635 (0,567-0,709)	0,480 (0,263-0,705)		
Medio alto	0,852 (0,697-1,000)	0,902 (0,792-1,000)	0,701 (0,648-0,753)	0,683 (0,611-0,761)	0,627 (0,574-0,679)	0,632 (0,559-0,712)	0,300 (0,071-0,515)		
Alto	0,850 (0,744-0,966)	0,883 (0,711-1,000)	0,581 (0,545-0,616)	0,559 (0,497-0,627)	0,468 (0,419-0,517)	0,495 (0,427-0,570)	-		
Total	0,834 (0,777-0,894)		0,632 (0,608-0,656)		0,559 (0,530-0,587)		0,360 (0,229-0,515)		
	Tasa SEC al año		Tasa SEC a los 2 años		Tasa SEC a los 3 años		Tasa SEC a los 5 años		
Bajo	0,900 (0,776-0,959)		0,806 (0,730-0,882)		0,659 (0,587-0,731)	0,701 (0,572-0,850)	0,513 (0,197-0,819)		
Medio	0,960 (0,877-0,988)		0,858 (0,794-0,922)		0,745 (0,708-0,782)	0,795 (0,720-0,876)	0,575 (0,247-0,848)		
Medio alto	0,911 (0,843-0,951)		0,827 (0,773-0,882)		0,801 (0,750-0,851)	0,806 (0,696-0,929)	0,410 (0,081-0,864)		
Alto	0,940 (0,854-0,977)		0,841 (0,809-0,873)		0,817 (0,726-0,908)	0,900 (0,692-1,000)	-		
Total	0,923 (0,886-0,949)		0,837 (0,813-0,863)		0,751 (0,724-0,778)		0,519 (0,302-0,729)		

Tabla 2. Resultados de eficacia de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang et al. (Continuación)									
BED <sub>10</sub> grupo	Datos agregados	Datos corregidos	Datos agregados	Datos corregidos	Datos agregados	Datos corregidos	Datos agregados	Datos corregidos	Datos corregidos
	Tasa CL al año	Tasa CL a los 2 años	Tasa CL a los 3 años						
Bajo	0,960 (0,704-0,996)	0,942 (0,871-1,000)	0,891 (0,852-0,953)	0,888 (0,778-1,000)	-				
Medio	0,973 (0,863-0,968)	0,874 (0,818-0,930)	0,894 (0,868-0,919)	0,904 (0,835-0,978)	-				
Medio alto	-	0,942 (0,901-0,982)	0,842 (0,796-0,888)	0,857 (0,743-0,963)	-				
Alto	0,976 (0,904-0,994)	0,928 (0,908-0,947)	0,881 (0,848-0,913)	0,878 (0,787-0,977)	-				
Total	0,948 (0,907-0,973)	0,923 (0,907-0,940)	0,882 (0,866-0,899)		0,764 (0,712-0,808)				

**Tabla 3. Eventos adversos graves de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Zhang et al.**

BED <sub>10</sub> grupo	Pacientes evaluados (n)	EA grado 3-5 (n)	Tasa EA (IC 95%)
Bajo	285	15	0,053 (0,029-0,087)
Medio	723	53	0,073 (0,055-0,096)
Medio alto	333	26	0,078 (0,051-0,114)
Alto	529	49	0,093 (0,069-0,122)
Total	1870	143	0,076 (0,064-0,090)

### Actualización de la revisión sistemática de Zhang et al. Estudios de 2010 y 2011 (12-27).

Se han seleccionado los estudios que cumplieron los criterios de inclusión del informe posteriores a junio de 2010, fecha en la que finalizó la búsqueda de la revisión sistemática de Zhang (11).

Se incluyeron 16 estudios (12-27), de pacientes con CPNM estadio I tratados con SBRT. No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado. Hubo un estudio de intervención no aleatorizado (fase II) (13), 10 estudios de series de casos (12, 14-22) y 5 estudios de casos y controles (23-27) (calidad en Anexo III).

Las principales características de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 4. Los valores de BED<sub>10</sub>, bien se extrajeron del estudio, o se calcularon según la ecuación  $BED_{10} = n \times d [1 + d/(\alpha/\beta)]$ , siendo n y d el número de fracciones y la dosis por fracción, respectivamente y  $\alpha/\beta=10$  para tejido tumoral. Los resultados de eficacia y seguridad de los estudios se presentan en la Tabla 5.

#### **Características de los estudios incluidos**

El tamaño muestral de los estudios fue variado; se encontró entre 36 y 591 pacientes. Se evaluaron un total de 1919 pacientes con CPNM estadio I. Los estudios incluyeron principalmente pacientes inoperables (entre el 63 y el 100% no operables), con tumores de tamaño entre 1,2 y 5 cm, situados tanto a nivel central como periférico. La mediana de edad de los pacientes se encontraba entre 71 y 79 años. El porcentaje de hombres varió entre el 36 y el 83%. La mediana del seguimiento de estos pacientes se localizó entre 11 y 43 meses. Los estudios se habían realizado en Europa (Alemania, Países Bajos y Noruega), en Japón y en EEUU.

Seis estudios comprendían, parcialmente, las mismas poblaciones que las incluidas en los estudios de la revisión sistemática de Zhang (11), pero con tiempos de corte posteriores para el análisis de la población.

Así pues, el estudio de Andratschke *et al.* 2011 (12) se realizó en el mismo centro que el llevado a cabo en Noruega y Alemania en 2006 de la revisión sistemática de Zhang *et al.* En el estudio de Andratschke *et al.* 2011 (12) el periodo de inclusión de pacientes abarcó cuatro años más que el primer artículo.

Cuatro estudios se han realizado en la población obtenida del mismo registro del estudio de los Países Bajos de 2010 incluido en la revisión sistemática de Zhang *et al.* El estudio de Haasbeek *et al.* 2011 (14) realizó un análisis de un grupo de pacientes incluidos en la base de datos del estudio de los Países Bajos 2010. El tiempo de corte fue posterior (un año más tarde), y se seleccionaron pacientes de cualquier edad pero únicamente aquellos de alto riesgo, tratados con un solo tipo de fraccionamiento. En el estudio de Versteegen *et al.* 2011 (21) también se hizo un análisis de un grupo de pacientes incluidos en la base de datos del estudio de Países Bajos 2010, pero el tiempo de corte fue posterior (dos años mas tarde) y los pacientes seleccionados eran de cualquier edad. Por otra parte, en el estudio de Palma *et al.* 2011 (25) de casos controles pareados, uno de los centros de los que se seleccionaron los casos se correspondía con el del estudio de Países Bajos 2010 de la revisión sistemática de Zhang *et al.* Finalmente, en el estudio de Palma *et al.* 2011 (18), los pacientes incluidos pertenecían a la misma base de datos del estudio de Países Bajos 2010. El tiempo de corte fue posterior (dos años más tarde) y únicamente se seleccionaron los pacientes con EPOC grado 3 y grado 4 y tratados con 3 regímenes de fraccionamiento.

El estudio de Shibamoto *et al.* 2011 (19) incluyó los pacientes del estudio de la revisión sistemática de Zhang *et al.*, realizado en 2009 en Japón de 42 pacientes, pero el periodo de inclusión abarcó dos años más.

En los estudios seleccionados se administraron distintos esquemas de fraccionamiento, que fueron: 16 Gy x dos fracciones, 15/18/20 Gy x tres fracciones, 11/12/13/15 Gy x cuatro fracciones, 9/10/12 Gy x cinco fracciones y 7,5 Gy x ocho fracciones. Los valores de BED<sub>10</sub> calculados para los distintos tipos de fraccionamiento se encontraron entre 84 Gy (BED<sub>10</sub> media) y 180 Gy (BED<sub>10</sub> alta).

### **Resultados de eficacia y seguridad**

La tasa SG al año osciló entre el 54 y el 87%, a los tres años, entre el 38 y el 71% y a los cinco años, entre el 17 y el 52%. La mediana de supervivencia alcanzó valores entre los 14 y los 49 meses.

La tasa de CL al año alcanzó valores entre el 75 y el 100 % y a los tres años, entre el 83 y el 91%.

Las reacciones adversas agudas y tardías de grado 3 y superiores descritas se encontraron entre el 1 y el 12%, y fueron principalmente neumonitis, disnea, dolor torácico y fractura costal. Se describieron tres muertes relacionadas con el tratamiento.

## Estudios de casos controles (23-27)

Concretamente, en cuanto a los cinco estudios de casos controles seleccionados, en dos de ellos (Lanni *et al.* 2011 y Wider *et al.* 2011) (23-24) se comparó una cohorte tratada con SBRT y otra tratada con radioterapia conformada tridimensional. En los estudios de Palma *et al.* 2011 (25), Grill *et al.* 2010 (26) y Crabtree *et al.* 2010 (27) se comparó una cohorte tratada con SBRT y otra sometida a cirugía.

En el estudio unicéntrico de Lanni *et al.* 2011 (23) se evaluaron de forma retrospectiva 45 pacientes tratados con SBRT y 41 pacientes tratados con radioterapia convencional fraccionada (39 pacientes tratados con radioterapia conformada tridimensional). Todos los pacientes tenían CPNM estadio I y eran no operables. Se indicó que no hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes de ambos grupos. Se observaron diferencias significativas a favor del grupo tratado con SBRT para la tasa de SG a los 3 años (71% vs. 42%), pero no para la tasa de CL a los 3 años (88% para SBRT vs. 66% para radioterapia convencional fraccionada).

En el estudio de Wider *et al.* 2011 (24) se analizaron dos cohortes prospectivas (202 pacientes consecutivos tratados con SBRT y 27 pacientes tratados con radioterapia conformada tridimensional, todos ellos con CPNM estadio I no operable). Cada cohorte de pacientes fue tratada en un centro diferente. Las características basales de los pacientes de ambos grupos fueron similares, excepto la edad y el *performance status* según la escala WHO (ambos a favor de los pacientes del grupo tratado con radioterapia convencional). Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con SBRT para la tasa de SG (72% vs. 48%), tasa de SEC (89% vs. 67%) y tasa de CL (95% vs. 78%), todas calculadas a los dos años. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes. No se observaron diferencias significativas para ambas cohortes de pacientes en la calidad de vida global (cuestionario empleado EORTC QLQ-C30). El cambio anual en la función física mostró un decline más pronunciado para los pacientes tratados con radioterapia convencional vs. SBRT (diferencias estadísticamente significativas).

En el estudio de Palma *et al.* 2011 (25) de casos controles apareados, nacional, multicéntrico, se comparó una cohorte de 60 pacientes mayores de 75 años, en su mayoría inoperables (82%) tratados con SBRT, con una cohorte de 60 pacientes mayores de 75 años tratados con cirugía, mayoritariamente lobectomía pulmonar (82%). Todos los pacientes tenían CPNM estadio I. Se hicieron parejas con los pacientes de ambas cohortes considerando los factores: edad, estadio del cáncer, sexo y año de tratamiento. No se disponían de datos sobre los índices de comorbilidad de los

pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de SG al año (87% para SBRT y 75% para cirugía), ni a los 3 años (42% para SBRT y 60% para cirugía) entre ambos tratamientos. La mortalidad en los primeros 30 días tras el tratamiento fue del 1,7% para SBRT (una muerte) vs. 8,3% para pacientes tratados con cirugía (5 muertes).

En el estudio unicéntrico de Grills *et al.* 2010 (26) se analizó una cohorte de 55 pacientes tratados con SBRT (95% inoperables y con lesiones técnicamente resecables) y otra cohorte de 69 pacientes a los que se le realizó una resección en cuña (no eran susceptibles para realización de lobectomía). Todos los pacientes tenían el diagnóstico de CPNM estadio I. El grupo de pacientes tratado con SBRT tuvo mayor índice de comorbilidad de Charlson, mayor edad y mayor porcentaje de pacientes afroamericanos que la cohorte tratada con cirugía (diferencias estadísticamente significativas). La tasa de SG a los 2,5 años fue significativamente superior para los pacientes tratados con resección en cuña (72% para SBRT vs. 87% para resección en cuña) y no hubo diferencias en la SEC entre ambas técnicas (93% para SBRT vs. 94% para resección en cuña).

En el estudio unicéntrico de casos controles apareados de Crabtree *et al.* 2010 (27) se comparó un grupo de 57 pacientes tratados con SBRT con otro grupo de 57 pacientes sometidos a resección en cuña o lobectomía pulmonar (según decisión del cirujano), todos los pacientes con diagnóstico clínico de CPNM estadio I y considerados de alto riesgo. Se hicieron parejas con ambos grupos considerando la edad, el estadio clínico y el índice de comorbilidad de adultos ACE-27. A los tres años, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con ambas técnicas en la tasa de SG (38% SBRT vs. 54% cirugía), tasa de SEC (86% SBRT vs. 77% cirugía) y tasa de CL (90% SBRT vs. 88% cirugía). No se observó ninguna muerte relacionada con el tratamiento para el grupo tratado con SBRT mientras que hubo un 7% de muertes (cuatro muertes) tras la cirugía.

Tabla 4. Estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang et al. y características de la población												
Estudio año	País	Diseño	Tamaño muestral (n)	Fraccionamiento	BED <sub>10</sub> (Gy)	Hombres (%)	T1 (%)		Edad (mediana años)		Seguimiento (mediana en meses)	no operable (%)
							Localización (%)	Raza	Tamaño tumoral (mediana cm)	Comorbilidad		
Andratschke 2011 (12)	Alemania	R	92	Dt 37,5 Gy. 12,5 Gy x 3 fx prescrita al 60% isodosis (valores medianos)	84,4*	69,6	33,7	75	EPOC 78% Kamofsky Pe. St. 70	21	100	
		perif. 74 central 26										
Bral 2011 (13)	Países Bajos	Fase II	40	Dt 60 Gy 20 Gy x 3 fx (periférico) 15 Gy x 4 fx (central)	180* periférico 150* central	83	65	Media 73 (54-86)	2,8 perif. 3,0 centr.	16 para eficacia	100	
		perif. 57 central 43										
Haasbeek 2011 (14)	Países Bajos	R	63 d. histolog. 38%	Dt 60 Gy prescrita al 80% PTV isodosis 7,5 Gy x 8 fx: tumores centrales (de alto riesgo)	105*	67	27	74	3,6	35	100	
		U					central 100					
Matsuo 2011 (15)	Japón	P	101 d. histolog. 100%	Dt 48 Gy (12 Gy x 4 fx) isocentro	105,6	73,3	72,3	77	2,5	31,4	63,4	
Naith 2011 (16)	EEUU	R	48 d. histolog. 71%	Dt 48 Gy (mediana) 12 Gy x 4 fx	105,6*	62	62	79	2,2	17	100	

Tabla 4. Estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang et al. y características de la población (Continuación)												
Estudio año	País	Diseño	Tamaño muestral (n)	Fraccionamiento	BED <sub>10</sub> (Gy)	Hombres (%)	T1 (%)		Edad (mediana años)		Seguimiento (mediana en meses)	no operable (%)
							Localización	Raza	Tamaño tumoral (mediana cm)	Comorbilidad		
Olsen 2011 (17)	EEUU	P	130 d. patol. 85%	18 Gy x 3 fx = 54 Dt (periférico)(n=11)	151,2	48,6	82	75	-	-	13	90
				9 Gy x 5 fx = 45 Dt (central)(n=8)								
				10 Gy x 5 fx = 50 Dt (central)(n=11) Al 84% (mediana) isodosis								
Palma 2011 (18)	Países Bajos	R	176 d. patol. 32%	60 Dt, 20 Gy x 3 fx (n=78)	180*	55	63	70	-	-	21	96
				12 Gy x 5 fx (n=69)								
				7,5 Gy x 8 fx (n=29) Dt prescrita al 80% isodosis								
Shibamoto 2011 (19)	Japón	P M	180 d. histolog. 100%	44 Dt (11 Gy x 4 fx)(T1) (n=4)	92,4*	68,3	71,1	77	-	-	36	66,7
				48 Dt (12 Gy x 4 fx)(T1) (n=124)								
				52 Dt (13 Gy x 4 fx) (T2) (n=52)								
Turzer 2011 (20)	Noruega	R	36 d. histolog. 73%	45 Dt (15 Gy x 3 fx)	112,5*	36	53	74	2,7 EPOC grave* 61%	13,8	97,2	

Tabla 4. Estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang et al. y características de la población (Continuación)												
Estudio año	País	Diseño	Tamaño muestral (n)	Fraccionamiento	BED <sub>10</sub> (Gy)	Hombres (%)	T1 (%)		Edad (mediana años)		Seguimiento (mediana en meses)	no operable (%)
							Localización (%)	Raza	Tamaño tumoral (mediana cm)	Comorbilidad		
Verstegen 2011 (21)	Países Bajos	R	591 d.clinico (n=382) d.patol. (n=209)	60 Dt x 3, 5, 8 fx. 20 Gy x 3 fx 12 Gy x 5 fx 7,5 Gy x 8 fx Dt prescrita al 80% PTV isodosis	180* 132* 105*	(subgrupos) d.clinico : 61 d.patol: 58	d.clinico 61 d.patol 40	74 74	74 74	2,8 3,4	29,5 32,8	69 72
Dunlap 2010 (22)	EEUU	R	40 d. histolog. 100%	60 Dt (tumores periféricos) 20 Gy x 3 fx 12 Gy x 5 fx (Valores medianos)	150 (78-180) Valores medianos	-	67,5	73	2,3	12,5	94	
<b>CASOS CONTROLES</b>												
Lanni 2011 (23)	EEUU	CC	Gl:45 SBRT GC:41 EBRT (39 3D-CRT)	Gl: Dt 48 Gy (12 Gy x 4 fx (T1)/ Dt60 (12x5fx) (T2) GC: Dt 70 Gy x 35 fx	Gl : 105,6* T1 y 132* T2	Gl:40 GC:40	Gl:72,5 GC:67,5	Gl:76 GC:76		36	Gl :100 GC :100	
Widder 2011 (24)	Países Bajos	CC	Gl:202 SBRT (d. patol. 29%) GC:27 3D CRT (d. patol. 74%)	Gl: Dt 60 Gy 20 Gy x 3 fx 12 Gy x 5 fx 7,5 Gy x 8 fx 80% al isocentro GC: 3DRT 70 Dt x 35 fx	Gl 180* (3fx) 132* (5fx) 105* (8fx) GC: 84	Gl :73 GC :81		Gl:76 GC:71	Gl:2,6 GC:2,5 WHO Pe. St. Gl 0: 26% 1: 52% GC 0: 52% 1: 41%	13	Gl:100 GC:100	

Tabla 4. Estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang et al. y características de la población (Continuación)												
Estudio año	País	Diseño	Tamaño muestral (n)	Fraccionamiento	BED <sub>10</sub> (Gy)	Hombres (%)	T1		Edad (mediana años)	Tamaño tumoral (mediana cm)	Seguimiento (mediana en meses)	no operable (%)
							Localización (%)	Raza				
Palma 2011 (25)	Países Bajos	CC apareados	GI:60 SBRT (d. patol. 47%) GC:60 Cirugía (82% lobectomía)	Dt 60 x 3, 5 u 8 fx Dt 54 (18Gy x 3 fx) Dt 32 (16 Gy x 2 fx)	132* 151,2* 83,2*	GI:67 GC:67	GI:65 GC:65	GI:79 GC:79	-	43	GI:82	
Grill 2010 (26)	EEUU	CC	GI:55 SBRT (d. patol. 20%) GC:69 (resección en cuña) (d. patol. 71%)	GI: Dt 48 (12 Gy x 4 fx (T1)/ Dt 60 (12 x 5 fx) (T2) 80% isodosis PTV periferia	GI 105,6* T1 y 132* T2	GI:40 GC:38	GI:71 GC:81	GI:78 GC:74	Comorbilidad Charlson GI:4 GC:3	30	GI :95	
Crabtree 2010 (27)	EEUU	CC apareados	GI:57 SBRT GC:57 (resección en cuña y lobectomía)	18 Gy x 3 fx = 54 Dt 80-85% isodosis	151,2*		GI: 39 GC: 40	GI: 71 GC: 73	Comorbilidad ACE-27 GI:2 GC:2	GI: 19 GC: 30		

Dt: dosis total; EBRT: (3-D conformal RT o IMRT); fx: fracción; peri: periférico; R: retrospectivo; P: prospectivo; U: unicéntrico; M: multicéntrico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CC: casos controles; GI: grupo intervención; GC: grupo control; d.histol: diagnóstico histológico; d.patol: diagnóstico patológico.\*: BED<sub>10</sub> calculada a partir de los datos del estudio; Pe. St: performance status; afroam: afroamericano; %: gravedad de EPOC clase III-IV según criterios GOLD.

Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang et al.												
Estudio, año	TSG al año (%)	TSG a los 3 años (%)	TSG a los 5 años (%)	Mediana SG (meses)	TSEC al año (%)	TSEC a los 3 años (%)	TSEC a los 5 años (%)	Mediana SEC (meses)	TCL al año (%)	TCL a los 3 años (%)	TCL a los 5 años (%)	EA graves Grado 3-5
Andratschke 2011 (12)	79	38	17	29	93	64	48	46	89	83	83	NCICTCAE v3.0 no EA agudos 2,2% neumonitis g3 7,6% disnea g3 4,3% disnea g4 1,1% fatiga g3
Bral 2011 (13)		TSG a los 2 años: 52							97 TCL a los 2 años: 84			RTOG escala morbilidad aguda y NCI CTCAE v3.0 20% Tox; pul ≥ g3 12% neumonitis g3 12% tos g3 7,5% neumonía g3 Tasa SLT pulmonar a los 2 años: 74% 1 muerte relacionada con tratamiento.
Haasbeek 2011 (14)	85,7	TSG a los 2 años: 69	49,5					47	94,8	TCL a los 2 años: 92,6	92,6	NCICTCAE v3.0 EA agudos 2% dolor torácico g3 EA tardíos 6% g3 (3% disnea, 1,5% dolor torácico, 1,5% fractura costal)
Matsuo 2011 (15)		58,6	46,7	48,8						86,8	86,8	NCICTCAE v2.0 3% neumonitis ≥g3 2% dermatitis g3 4% fractura costal 1 neumonitis g5

**Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang et al. (Continuación)**

Estudio, año	TSG al año (%)	TSG a los 3 años (%)	TSG a los 5 años (%)	Mediana SG (meses)	TSEC al año (%)	TSEC a los 3 años (%)	TSEC a los 5 años (%)	Mediana SEC (meses)	TCL al año (%)	TCL a los 3 años (%)	TCL a los 5 años (%)	EA graves Grado 3-5
Nath 2011 (16)	54								95			2% esofagitis g3
Olsen 2011 (17)				34μ 14 na		151,2μ 85,5 100			99μ 75 100	TCLμ a los 2 años:91 2 años:50 2 años:100		NCI CTCAE v3.0 Dolor torácico que requiere analgesia 16%
Palma 2011 (18)	79	47	28	32						89		NCI CTCAE v3.0 0,6% neumonitis g3 1,1% neumonitis tardía g3 1,1% fractura costal 0,6% hemoptisis
Shibamoto 2011 (19)		69	52							83		1,1% neumonitis g3 0,6% derrame pleural g3 1,7% esofagitis ≥g2 1,7% fractura costal ≥g2 3,9% dermatitis ≥g2
Turzer 2011 (20)									TCL a 1,5 años: 100			NCI CTCAE v3.0 2,8% neumonitis g3
Verstegen 2011 (21)		d. clínico: 53,7 d. patol: 55,4		d. clínico: 40,2 d. patol: 39,2						d. clínico: 91,2 d. patol: 90,4		NCI CTCAE v3.0 (global) 3% neumonitis ≥g3 2% fractura costal 1% dolor torácico ≥g3

**Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang et al. (Continuación)**

Estudio, año	TSG al año (%)	TSG a los 3 años (%)	TSG a los 5 años (%)	Mediana SG (meses)	TSEC al año (%)	TSEC a los 3 años (%)	TSEC a los 5 años (%)	Mediana SEC (meses)	TCL al año (%)	TCL a los 3 años (%)	TCL a los 5 años (%)	EA graves Grado 3-5
<b>Durlep 2010 (22)</b>	85	TSG a los 2 años:45		20,1						TCL a los 2 años:83		2% neumonitis g3-4 5% fractura costal
<b>CASOS CONTROLES</b>												
<b>Lanni 2011 (23)</b>		GI: 71 vs. GC:42 p.s.								GI:88 vs. GC:66 p.n.s.		
<b>Widder 2011 (24)</b>		TSG a los 2 años GI:72 GC:48 p.s.				TSEC a los 2 años GI:89 GC:67 p.s.				TCL a los 2 años GI:95 GC:78 p.s.		Cambio anual calidad de vida global* p.n.s. Cambio anual función física p.s. Cambio anual disnea p.n.s.
<b>Palma 2011 (25)</b>	GI:87 GC:75 p.n.s.	GI:42 GC:60 p.n.s.										Mortalidad 30 días postintervención GI: 1,7% (una muerte) GC:8,3% (5 muertes)

**Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Zhang et al. (Continuación)**

Estudio, año	TSG al año (%)	TSG a los 3 años (%)	TSG a los 5 años (%)	Mediana SG (meses)	TSEC al año (%)	TSEC a los 3 años (%)	TSEC a los 5 años (%)	Mediana SEC (meses)	TCL al año (%)	TCL a los 3 años (%)	TCL a los 5 años (%)	EA graves Grado 3-5
Grill 2010 (26)		TSG a los 2,5 años GI: 72 GC: 87 p.s.				TSEC a los 2,5 años GI: 93 GC: 94 p.n.s.						GI: NCI CTCAE v3.0 2% neumonitis g3 2% miositis crónica g3 0% muertes relacionadas con el tratamiento. GC: Estancia hospitalaria: 5 días (mediana) 3% neumonía postintervención 0% mortalidad 30 días postintervención
Crabtree 2010 (27)		GI: 38 GC: 54 p.n.s.				GI: 86 GC: 77 p.n.s.				GI: 90 GC: 88 p.n.s.		GI: no hubo muertes relacionadas con el tratamiento GC: 7% mortalidad postintervención

TSG: Tasa de SG; TSEC: Tasa de SEC; TCL: Tasa de CL; NCI CTCAE: *National cancer institute's common terminology criteria for adverse events*; Na: no alcanzada; g: grado; SLT: supervivencia libre de toxicidad; n.s.: no significativo; s: significativo;  $\mu$ : para los fraccionamientos 18 Gy x 3 fx, 9 Gy x 5 fx y 10 Gy x 5 fx.  
\* Se emplearon los cuestionarios EORTC QLQ-C30 para valorar la calidad de vida global y la función física y EORTC QLQ-LC13 para valorar la disnea

## Metanálisis comparativo de estudios observacionales. Estudio de Grutters *et al.* (28)

El objetivo principal del estudio fue aportar una comparación indirecta de la eficacia entre las distintas técnicas; SBRT, radioterapia convencional y radioterapia de protones e iones de carbono. Los autores analizaron la evidencia disponible hasta agosto de 2008.

La calidad del estudio se consideró media alta, tras aplicar la escala del SIGN debido a que la pregunta principal de investigación, metodología de búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fueron adecuados (Anexo III).

Se incluyeron 30 estudios de pacientes con CPNM en estadio I tratados con SBRT, radioterapia convencional, radioterapia de protones o con radioterapia de iones de carbono. Para cada estudio se extrajeron las variables de eficacia SG y SEC y se calculó la  $BED_2$  según la ecuación:  $BED_{2,T} = D[(d + (\alpha/\beta))/(2 + (\alpha/\beta))] - [(T - T_{ref})D_{prolif}]$ , siendo D la dosis total de radiación, d la dosis por fracción y T el tiempo total de tratamiento. Se consideró el ratio  $\alpha/\beta=10$  y  $T_{ref}$  21 días.

Para obtener las estimaciones agregadas de las variables de eficacia se realizó un metanálisis de efectos aleatorios de estudios observacionales, para cada una de las técnicas evaluadas. Se analizó la presencia de efectos modificadores entre los estudios incluidos.

### **Características de los estudios incluidos**

No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado que comparara al menos dos de las técnicas evaluadas. El metanálisis incluyó 11 estudios de SBRT (cuatro estudios de intervención no aleatorizada -dos estudios fase II y un estudio fase I/II-, cinco estudios observacionales prospectivos y dos estudios observacionales retrospectivos), (n=895 pacientes), 11 estudios de radioterapia convencional (dos estudios observacionales prospectivos, ocho estudios observacionales retrospectivos y un estudio prospectivo/retrospectivo) (n=1326 pacientes), cinco estudios de radioterapia de protones (un estudio fase II de intervención no aleatorizada, dos estudios observacionales prospectivos y dos estudios observacionales retrospectivos) (n=180 pacientes) y tres estudios de radioterapia de iones de carbono (estudios de intervención no aleatorizada- un estudio fase II y dos estudios fase I/II) (n=210 pacientes).

Las principales características de los estudios se indican en la Tabla 6.

El porcentaje de tumores menores de 3 cm varió entre el 19 y el 100%. La proporción de pacientes médicamente inoperables estuvo entre el 42 y el 100%.

## **Resultados de eficacia**

Tras el análisis de los factores modificadores mediante meta-regresión, se observó que el porcentaje de pacientes médicamente inoperables modificaba los coeficientes de regresión. Por lo que se corrigieron los resultados para las diferencias en el porcentaje de pacientes no operables (los valores se aplicaron a una población del 82% de pacientes inoperables, valor medio de todos los estudios).

No se realizó metanálisis para las variables de seguridad.

## **Resultados de eficacia a los dos años**

Todos los estudios incluidos de las distintas técnicas evaluadas recogieron la tasa de SG a los dos años, excepto uno de los estudios de radioterapia de protones. Los resultados de eficacia se indican en la Tabla 7.

Los valores estimados corregidos para la tasa de SG a los dos años fueron: 70% (IC95%: 63-77) para SBRT, 53% (IC95%: 46-60) para radioterapia convencional, 61% (IC95%: 47-75) para radioterapia de protones y 74% (IC95%: 61-86) para radioterapia de iones de carbono. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la radioterapia convencional con respecto a SBRT y con respecto a la radioterapia de iones de carbono (a favor de estas dos técnicas). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SBRT, radioterapia de protones y de iones de carbono.

Seis estudios de SBRT, seis estudios de radioterapia convencional, tres estudios de radioterapia de protones y los tres estudios de radioterapia de iones de carbono recogieron la variable tasa de SEC a los dos años. Los valores estimados corregidos para la tasa de SEC a los dos años fueron: 83% (IC95%: 75-92) para SBRT, 67% (IC95%: 59-76) para radioterapia convencional, 74% (IC95%: 61-87) para radioterapia de protones y 82% (IC95%: 70-93) para radioterapia de iones de carbono. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la radioterapia convencional con respecto a SBRT (a favor de SBRT). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SBRT, radioterapia de protones y de iones de carbono.

## **Resultados de eficacia a los cinco años**

Cinco de los estudios de SBRT, diez estudios de radioterapia convencional, dos estudios de radioterapia de protones y los tres estudios de radioterapia de iones de carbono recogieron la variable tasa de SG a los cinco años. Los resultados se indican en la Tabla 7. El seguimiento de los estudios fue limitado.

Los valores estimados corregidos para la tasa de SG a los cinco años fueron: 42% (IC95%: 34-50) para SBRT, 19% (IC95%: 15-24) para radioterapia convencional, 40% (IC95%: 24-55) para radioterapia de protones y 42% (IC95%: 32-52) para radioterapia de iones de carbono.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la radioterapia convencional con respecto a SBRT, radioterapia de protones y radioterapia de iones de carbono (a favor de estas tres técnicas). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SBRT, radioterapia de protones y de iones de carbono.

Cinco estudios de SBRT, cinco estudios de radioterapia convencional, dos estudios de radioterapia de protones y los tres estudios de radioterapia de iones de carbono recogieron la variable tasa de SEC a los cinco años. Los valores estimados corregidos para la tasa de SEC a los cinco años se encontraron entre el 43% para radioterapia convencional y el 64% para radioterapia de iones de carbono. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la radioterapia convencional con respecto a SBRT (a favor de SBRT).

Tabla 6. Principales características de los estudios incluidos en el metanálisis de Grutters et al.										
Año	Tipo de tratamiento	Diseño	Tamaño muestral (n)	Dosis por fracción (Gy)	Número de fracciones	BED <sub>2T</sub> (Gy)	Edad (mediana años)	Tumores < 3 cm (%)	Pacientes no operables (%)	Seguimiento (mediana en meses)
2001	SBRT	R	50	5-12	5-10	63-110	71 (54-86)	48	42	36
2006	SBRT	Fase II	40	15	3	94	70 (46-80)	55	100	29 (13-58)
2006	SBRT	P	45	15	3	94	74 (58-84)	40	100	43 (24-74)
2006	SBRT	Fase II	70	20-22	3	150-176	70 (51-86)	50	100	18 (1-44)
2006	SBRT	Fase I/II	68	6-12,5	3-5	32-50	76 (59-92)	100	100	17 (3-44)
2006	SBRT	P	25	7	10	99	71 (44-88)	42	100	27 (24-54)
2007	SBRT	Fase II	31	7,5-15	3-8	88-94	77 (60-83)	61	65	32 (4-87)
2007	SBRT	R	257	4,4-35	1-14	NC	74 (39-92)	64	61	38 (2-128)
2007	SBRT	P	43	7-10	2-4	33-40	74 (52-90)	67	100	14 (6-36)
2008	SBRT	P	206	7,5-20	3-8	90-150	73	59	81	12 (3-44)
2008	SBRT	P	60	13	4	100	75 (53-93)	75	100	38 (2-84)
1995	CRT	R	347	2,5	20	48	70 (34-90)	48	64	22
1996	CRT	R	108	2,5-3	20-26	51-57	74 (56-88)	47	94	-
1997	CRT	P	49	1,2	58	54	63 (51-70)	51	59	-
1997	CRT	R	149	2	27-38	46-57	74 (50-89)	40	83	91

Tabla 6. Principales características de los estudios incluidos en el metanálisis de Grutters et al. (Continuación).										
Año	Tipo de tratamiento	Diseño	Tamaño muestral (n)	Dosis por fracción (Gy)	Número de fracciones	BED <sub>2T</sub> (Gy)	Edad (mediana años)	Tumores < 3 cm (%)	Pacientes no operables (%)	Seguimiento (mediana en meses)
1998	CRT	R	141	1,8-3	-	NC	70 (46-95)	54	99	24 (7-132)
1999	CRT	R	36	2	30-40	47-59	-	19	89	-
2002	CRT	R	50	-	-	NC	69 (52-83)	50	-	-
2002	CRT	R	113	2-2,5	28-35	47-60	74 (49-87)	58	90	29
2003	CRT	P	56	1,8-2	30-42	42-53	73 (52-90)	55	100	20 (15-72)
2006	CRT	R	85	-	-	NC	73	64	82	19 (2-77)
2008	CRT	P/R	192	1,5	36	57	71	39	-	24
1999	Protones	P	26	1,8-5,1	10-41	64	72 (54-87)	44	-	14 (3-44)
2003	Protones	R	28	2-6	7-32	NC	74 (25-87)	32	-	30 (18-153)
2004	Protones	Fase II	68	5,1-6	10	64-80	72 (52-87)	43	93	-
2006	Protones	R	37	3,5-4,7	20	70-111	75 (63-87)	46	62	24 (3-62)
2007	Protones	P	21	5-6	10	63-80	74 (51-85)	52	43	25 (10-54)
2003	Iones carbono	Fase I/II	81	3,3-8,8	9-18	53-124	72 (47-85)	50	74	53
2007	Iones carbono	Fase II	50	8	9	108	74 (61-84)	59	66	59 (6-83)
2007	Iones carbono	Fase I/II	79	13,2-15	4	102-125	75 (47-88)	53	78	39 (3-72)

RT: radioterapia convencional; NC: No calculable; -: No indicado; R: retrospectivo; P: prospectivo.

**Tabla 7. Resultados de eficacia del metanálisis de Grutters et al.**

Técnica	Datos corregidos	p		
		Vs. SBRT	Vs. protones	Vs. Iones carbono
	<b>Tasa SG a los dos años (IC 95%)</b>			
SBRT	0,702 (0,633-0,770)		n.s.	n.s.
CRT	0,531 (0,464-0,599)	s.	n.s.	s.
Protones	0,612 (0,474-0,750)			n.s.
Iones carbono	0,737 (0,609-0,864)			
	<b>Tasa SEC a los dos años (IC 95%)</b>			
SBRT	0,834 (0,751-0,917)		n.s.	n.s.
CRT	0,674 (0,587-0,761)	s.	n.s.	n.s.
Protones	0,740 (0,607-0,874)			n.s.
Iones carbono	0,815 (0,700-0,930)			
	<b>Tasa SG a los cinco años (IC 95%)</b>			
SBRT	0,421 (0,341-0,501)		n.s.	n.s.
CRT	0,195 (0,148-0,242)	s.	s.	s.
Protones	0,397 (0,245-0,550)			n.s.
Iones carbono	0,421 (0,322-0,520)			
	<b>Tasa SEC a los cinco años (IC 95%)</b>			
SBRT	0,627 (0,500-0,754)		n.s.	n.s.
CRT	0,435 (0,311-0,559)	s.	n.s.	n.s.
Protones	0,521 (0,319-0,724)			n.s.
Iones carbono	0,643 (0,486-0,801)			

s: significativo; n.s.: no significativo.

# Pacientes con Oligometástasis pulmonares

## Revisión sistemática. Estudio de Siva *et al.* (29)

El objetivo principal fue analizar el uso de SBRT para el tratamiento de metástasis pulmonares en función del efecto sobre el control local de la enfermedad, la supervivencia y la toxicidad. Los autores analizaron la evidencia disponible hasta abril de 2009.

La calidad del estudio se consideró media, tras aplicar la escala del SIGN (Anexo III).

Se incluyeron 19 estudios de pacientes con metástasis torácicas tratados con radioablación a dosis única (radiocirugía) y pacientes tratados con radioterapia fraccionada. Se recogieron las variables de eficacia SG, CL y eventos adversos.

Los estudios se clasificaron según la técnica empleada: una única dosis de radiación (radioablación o radiocirugía) o más de una dosis de radiación (SBRT).

Para obtener valores agregados se calculó una media ponderada de las variables SG, CL y BED<sub>10</sub>. A continuación se describen los estudios según la técnica empleada.

## Estudios de radiocirugía o radioablación a dosis única

### **Características de los estudios incluidos**

La revisión incluyó seis estudios observacionales, con un total de 148 pacientes y 175 dianas de tratamiento. No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado. Dos estudios tuvieron diseño prospectivo y cuatro, diseño retrospectivo.

Los estudios localizados se realizaron entre el año 2000 y el 2007. En cinco de los estudios se evaluó el tratamiento de tumores centrales y periféricos. En tres de estos se prescribió menor dosis de radiación para los tumores centrales que para los periféricos. Hubo elevada variabilidad en el tamaño de la lesión tratada (la mediana se situó entre 4 y 40 ml). La mediana de seguimiento osciló entre 9 y 22 meses. La media ponderada de BED<sub>10</sub> en la periferia fue 87,1 Gy. Las principales características de los estudios se especifican en la Tabla 8.

### **Resultados de eficacia y seguridad**

Los principales resultados de eficacia y seguridad se indican en la Tabla 9. El valor medio ponderado de tasa de SG a los dos años fue del 50,3%, donde los valores individuales de los estudios se encontraron entre el 33 y el 73%. La media ponderada para la tasa de CL a los dos años fue del 78,6%, donde los valores individuales de los estudios estuvieron entre el 48 y el 91%.

Se notificaron tres eventos adversos de grado 3 (neumonitis) y no se notificó ningún evento adverso de grado 4 ó 5.

## Estudios de radioterapia hipofraccionada

### **Características de los estudios incluidos**

La revisión incluyó 13 estudios, con un total de 334 pacientes y 564 dianas de tratamiento. No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado. Hubo un estudio de intervención no aleatorizada fase II, cinco estudios observacionales prospectivos y siete estudios observacionales retrospectivos. Las principales características de los estudios se especifican en la Tabla 10. Los estudios localizados se realizaron entre los años 1995 y 2009. Dos estudios excluyeron el tratamiento de tumores centrales. Hubo elevada variabilidad en el tamaño de la lesión tratada. El fraccionamiento de la dosis varió entre dosis total de 33 Gy en seis fracciones y dosis total de 60 Gy en tres fracciones. La mediana de seguimiento se encontró entre 8,2 y 44 meses.

La  $BED_{10}$  al isocentro de los estudios se encontró entre 77 y 183 Gy.

### **Resultados de eficacia y seguridad**

Los principales resultados de eficacia y seguridad se indican en la Tabla 11. El valor medio ponderado de tasa de SG a los dos años fue del 53,7%. Los valores variaron ampliamente entre los distintos estudios, encontrándose la tasa de SG a los dos años entre el 39 y el 89%. La media ponderada para la tasa de CL a los dos años fue del 77,9%. Los valores individuales de los estudios se situaron entre el 71 y el 96%. Se notificó una necrosis de esófago grado 5. La tasa media ponderada de eventos adversos de grado 3 y superiores fue de 2,6%.

**Tabla 8. Características de los estudios de radioablación en dosis única incluidos en la revisión sistemática de Siva et al.**

Estudio (Año)	Pacientes/diana (n)	Diseño	Tamaño tumoral (mediana mL=cm <sup>3</sup> )	Dosis única (mediana Gy)	BED <sub>10</sub> (Gy)	Localización	Seguimiento (mediana en meses)	(%) Tumor primario/histología
2000	14/21	R	40	20 isodosis de cobertura	60 en periferia	Central / periférica	10	36% Hígado, 21% pulmón, 14% colon, 14% timoma, 7% esófago, 7% mieloma
2002	11/15	R	4	<30 al isocentro	87.5 en periferia	Central / periférica	13	36% Pulmón, 27% hígado, 18% cabeza y cuello, 9% cévix, 9% mama, 9% vejiga
2005	25/25	R	<25	26 isodosis de cobertura	138 isocentro 93.6 periferia	Central / periférica	14	45% Pulmón, 10% mama, 8% colón, 8% riñón, 8% sarcoma, 6% carcinoma hepatocelular, 12% otros
2006	12/12	R	Media 26	15-20 isodosis de cobertura	73% >100 isocentro 62% >50 periferia	Central / periférica	18	63% Adenocarcinoma, 22% C. células pequeñas, 6% CPNM, 6% sarcoma, 3% carcinoma hepatocelular
2006	25/31	P	6	30 isocentro	120 isocentro 100 periferia	Periférica	22	32% Pulmón, 29% recto, 19% mama, 10% cabeza y cuello 10% otros
2007	61/71	P	10	24 isocentro 26 isocentro	-	Central / periférica	14	51% Pulmón, 13% colorrectal, 6% mama, 30% otros

**Tabla 9. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios de radioablación en dosis única incluidos en la revisión sistemática de Siva et al.**

Estudio (Año)	Supervivencia (mediana, meses)	Tasa de SG al año (%)	Tasa de SG a los 2 años (%)	Tasa de SG a los 3 años (%)	Tasa de CL al año (%)	Tasa de CL a los 2 años (%)	Tasa de CL a los 3 años (%)	Eventos adversos
2000	9,4		35			91		No eventos adversos de grado 3 o superiores
2002					62 si <30 Gy 86 si 30 Gy	48		9% g3 18% neumonitis g2
2005			33					No eventos adversos de grado 3 o superiores
2006		56	32			56,3		19% neumotórax por inserción de fiducial
2006			73					73% neumonitis
2007			65,1	47,8		73,7	61,3	5% neumonitis g3

**Tabla 10. Características de los estudios de SBRT incluidos en la revisión sistemática de Siva et al.**

Estudio (Año)	Pacientes/ diana (n)	Diseño	Tamaño tumoral mediana (mL=cm <sup>3</sup> )	Fraccionamiento (mediana, Gy)	BED <sub>10</sub> (Gy)	Localización	Seguimiento (mediana en meses)	Tumor primario/ histología (%)
1995/1998	13/17	R	48	Dt 21-66 en 1-3 fx prescrita al 66% de la isodosis	183 isocentro 112,5 margen	Central/ periférica	8,2	-
1998	29/43	R	≤4 cm	Dt 33/6/1 a 76/8/6 prescrita al 80% de la isodosis	144-188 isocentro	Central/ periférica	11	35% Colorrectal 26% pulmón, 17% mama, 7% riñón, 7% sarcoma, 7% otros
2001	9/9	P	-	Dt 48 en 4 fx prescrita al isocentro	105,6 isocentro	Central/ periférica	19	44% Colon, 22% cabeza y cuello, 11% pulmón, 11% hígado, 11% sarcoma
2003	20/32	R	2,5 cm	Dt 48 en 8 fx tumores centrales Dt 60 en 8 fx tumores periféricos prescrita al isocentro	76,8 isocentro 105 isocentro	Central/ periférica	18	45% Renal, 22% pulmón, 6% vejiga, 6% mama, 6% cabeza y cuello, 3% hígado, 3% rectal, 3% melanoma, 3% timo, 3% tiroides
2004/2005/ 2007	25/51	R	17	Dt 30 en 3 fx Dt 36-37,7 en 3 fx prescrita a isodosis de cobertura	117,2 isocentro y 60 margen 168,6 isocentro y 84,4 margen	Periférica	17 y 13	45% CPNM, 10% mama, 8% colon, 8% riñón, 8% sarcoma, 6% hígado, 4% tiroides, 8% otros
2005	13/20	P	1-5,5 cm	Dt 35 mediana 15 dosis máxima diaria		Central/ periférica	14	15% Sarcoma, 15% cabeza y cuello, 15% riñón, 8% mama, 8% pulmón, 8% esófago, 8% útero, 8% ovario, 8% colon, 8% testículos

Tabla 10. Características de los estudios de SBRT incluidos en la revisión sistemática de Siva et al.								
Estudio (Año)	Pacientes/diana (n)	Diseño	Tamaño tumoral mediana mL=cm <sup>3</sup>	Fracionamiento (mediana, Gy)	BED <sub>10</sub> (Gy)	Localización	Seguimiento (mediana en meses)	Tumor primario/histología (%)
2006	53/80	P	-	Dt 30 x 3 fx Dt 40 x 4 fx Dt 48 x 4 fx prescrita al 90% de la isodosis	58,6-118,8 media margen 92,7-118,8 media margen	Central/periférica	14 y 10	28% Pulmón, 22% hígado, 19% colorrectal, 11% cabeza y cuello, 8% esófago, 4% útero, 2% gástrico, 2% anal, 2% mama, 2% sarcoma
2007	-/8	R	11,8 media	Dt 54 x 9 fx prescrita al isocentro	86,4 isocentro	Central/periférica	17,7	62% Pulmón, 13% hígado, 13% esófago, 13% cabeza y cuello
2006/2008	50/125	P	4,7	Dt 50 x 10 fx Dt 48 x 6 fx Dt 57 x 3 fx isodosis de cobertura del PTV al 80%	Mínimo 56 Gy margen BED2* y con ratio $\alpha/\beta = 10$	Central/periférica	18,7	29% Colorrectal, 20% mama, 16% pulmón, 35% otros
2008	34/43	R	40% <15mm 51% 15-30 mm 9% 30-40mm	Dt 48 x 4 fx Dt 60 x 5 fx prescrita al isocentro	132 isocentro	Central/periférica	27	65% Adenocarcinoma, 15% células pequeñas, 9% carcinoma renal, 6% cilindróma, 3% carcinoma pleomórfico, 3% osteosarcoma
2008	35/69	R	<5cm	Dt 5 a 60 x 1-4 fx prescrita al 60-85% de la isodosis	6-110 BED2* y con ratio $\alpha/\beta = 20$ isocentro	Central/periférica	18	22% Pulmón, 18% riñón, 15% sarcoma, 10% cabeza y cuello, 6% ureteral, 6% testicular, 4% colorrectal, 10% otros
2008	/7	P	124	Dt 40 x 4 fx	119,6 isocentro	Central/periférica	44	28% Pulmón, 28% colorrectal, 14% mama, 14% cabeza y cuello, 14% lengua
2009	38/63	Fase II	4,2	Dt 60 x 3 fx prescrita isodosis de cobertura	180 margen	Periférica	15,4	24% Colorrectal, 18% sarcoma, 18% riñón, 13% pulmón, 8% melanoma, 8% cabeza y cuello, 5% mama, 5% otros

\*BED<sub>2</sub>: Dosis equivalente biológica en fracciones de 2 Gy. Se calculó empleando el modelo lineal cuadrático según la siguiente ecuación: BED<sub>2</sub> = D x (d +  $\alpha/\beta$ )/(2 +  $\alpha/\beta$ ), siendo D la dosis total administrada, y d la dosis de cada fracción.  
Dt: dosis total; fx: fracción.

Tabla 11. Resultados de eficacia y seguridad de estudios de SBRT incluidos en la revisión sistemática de Siva et al.							
Estudio (Año)	Supervivencia (mediana, meses)	Tasa de SG al año (%)	Tasa de SG a los 2 años (%)	Tasa de SG a los 3 años (%)	Tasa de CL a los 2 años (%)	Tasa de CL a los 3 años (%)	Eventos adversos
1995/1998	11,3				83		Ni
1998					93,6		Ni
2001							No EA grado 3,4
2003			48			69,6 si 48 Gy 100 si 60 Gy	1EA g5 (necrosis esofágica)
2004/2005/2007		85	33		71 si Dt 3 x 10 92 si Dt 3 x 12,5		3% neumonitis
2005					87		No EA g3-4
2006			51				No EA g3-4
2007			89,5		93		No EA g3-4
2006/2008			50		92	91	2% derrame pericárdico g3
2008			84		90		3% EA g3
2008			72,5				1 neumonitis g4
2008	19			29			No EA g3-4
2009	15,4		39		96		7,9% EA g3

g: grado; Dt: dosis total; Ni: no indicados

## Actualización de la revisión sistemática de Siva *et al.* Estudios de 2009, 2010 y 2011 (30-36).

Se han seleccionado los estudios posteriores a abril de 2009, fecha en la que finalizó la búsqueda de la revisión sistemática de Siva *et al.* (29).

Las características de los siete estudios se recogen en la Tabla 12. Los valores de  $BED_{10}$  se extrajeron del estudio, o se calcularon según la ecuación:  $BED_{10} = n \times d [1 + d/(\alpha/\beta)]$ , siendo  $n$  y  $d$  el número de fracciones y la dosis por fracción, respectivamente y considerando  $\alpha/\beta=10$  para tejido tumoral.

### **Características de los estudios incluidos**

Se han incluido siete estudios (30-36), con un total de 255 pacientes y 286 dianas de tratamiento (se han especificado en cinco de los estudios). Los estudios incluidos fueron observacionales retrospectivos, todos ellos series de casos. No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado. Los estudios analizaron el tratamiento de tumores centrales y periféricos, con tamaños descritos entre 1,7 y 2 cm.

El estudio de Guckenberger *et al.* 2009 (35) fue una actualización de uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Siva *et al.* (29); del estudio realizado en 2004/2005/2007. En el estudio de Guckenberger *et al.* 2009, el punto de corte para el análisis de los pacientes fue posterior (tres años más tarde).

El esquema de fraccionamiento empleado en los estudios seleccionados varió entre 20/26 Gy en una fracción, 10/12/15/20 Gy en tres fracciones, 12 Gy en cuatro fracciones y 10/12 Gy en cinco fracciones. La mediana de seguimiento se encontró entre 14 y 29 meses. La  $BED_{10}$  de los estudios varió entre 60 y 180 Gy. Los tumores primarios más frecuentes fueron CPNM y CCRm.

### **Resultados de eficacia y seguridad**

Los resultados más relevantes de eficacia y seguridad se presentan en la Tabla 13. La tasa de supervivencia global a los dos años descrita osciló entre el 66 y el 86%. Los valores de tasa de control local variaron ampliamente entre los distintos estudios, encontrándose entre el 48 y el 91% al año, y entre el 25 y el 89% a los dos años. La tasa de eventos adversos de grado 3 recogidos se encontró entre el 0,6 y el 2,9%, siendo principalmente neumonitis. No se recogieron eventos adversos de grado 4. Se describió una muerte por neumonitis (grado 5).

Tabla 12. Estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Siva et al. y características de la población								
Estudio, Año	Pacientes/diana (n)	Diseño	Tamaño tumoral (mediana mL=cm <sup>3</sup> )	Fracionamiento (mediana, Gy)	BED <sub>10</sub> (Gy)	Localización	Seguimiento (mediana en meses)	(%) Tumor primario/histología
2011 (30)	20/35	R U	1,9 cm (incluidos tumores primarios y metastásicos)	Dt 48 x 4 fx valores medianos (12 Gy x 4 fx)	105,6*	Central y periférica	17 para el global de pacientes	27% cabeza y cuello, 23% colorrectal, 18% sarcoma, 9% para melanoma y mama, 14% otros
Ricardi 2011 (31)	61/77	R U	2,0 cm	Dt 26 x 1fx Dt 45 (15 Gy x 3 fx) Dt 36 (12 Gy x 3 fx) Prescrita al 80% de la isodosis	94 112,5 79,2		20,4	55,7% CPNM, 21,3 colorrectal, 3,4% páncreas, hepatocelular, cabeza y cuello, 1,6% para melanoma, liposarcoma, mama, renal, próstata, timoma, útero, esófago
Takeda 2011 (32)	34/44	R M	1,8 cm si origen colorrectal 1,9 cm si otros orígenes	Dt 50 x 5 fx (10 Gy x 5 fx)	100*	Central y periférica	29 para colorrectal. 15 para otros orígenes	47,8% colorrectal, 25% pulmón, 16% cabeza y cuello, 4,5% hígado, 6,8% otros
Hamamoto 2010 (33)	10/12	R U	Media 4,3 mL	Dt 48 x 4 fx (12 Gy x 4 fx)	105,6		19	66,7% colorrectal, 16,7% uterino, 8,3% para hepatocarcinoma y timoma
Kim 2010 (34)	27/	R U	1,7 cm	Dt 50 x 5 fx (10 Gy x 5 fx) Dt 60 x 5 fx (12 Gy x 5 fx)	100 132		21 para metastásicos y primarios	52% pulmón, 22% hígado, 15% gastrointestinal, 7,4% cabeza y cuello, 3,7% sarcoma

Tabla 12. Estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Siva et al. y características de la población (Continuación)								
Estudio, Año	Pacientes/diana (n)	Diseño	Tamaño tumoral (mediana mL=cm <sup>3</sup> )	Fracionamiento (mediana, Gy)	BED <sub>10</sub> (Gy)	Localización	Seguimiento (mediana en meses)	(%) Tumor primario/histología
Guckenberg 2009 (35)	84/118	R	8 mL	3 fx de 10 Gy al 65% isodosis.	60	Central y periférica	14	38% CPNM, 13% colorrectal, 9% cáncer renal, 40% otros.
		U		3 fx de 12-12,5 Gy al 65% isodosis	84			
				1 fx de 26 Gy al 80% isodosis	94			
Pennathur 2009 (36)	19/	R		DT: 20 Gy x 1fx al 80% de la isodosis para centrales	60*	Central y periférica	20 para metastásicos y primarios	
		U		DT: 60 Gy x 3 fx para periféricas (20Gy x 3fx)	180*			

U: unicéntrico; M: multicéntrico; \*: BED<sub>10</sub> calculada a partir de los datos del estudio; Dt: dosis total; fx: fracción.

Tabla 13. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos posteriores a la revisión sistemática de Siva et al.									
Estudio, Año	Supervivencia (mediana, meses)	Tasa SG al año (%)	Tasa de SG a los 2 años (%)	Tasa de SG a los 3 años (%)	Tasa SEC a los 2 años (%)	Tasa de CL al año (%)	Tasa de CL a los 2 años (%)	Tasa de CL a los 3 años (%)	Eventos adversos
Nath 2011 (30)	30					91			NCI CTCAE v3.0 No EA grado 4 o mayor
Ricardi 2011 (31)	42,8		66,5	52,5	75,4 A los 3 años: 67		89	83,5	Escala RTOG 1 EA g3 (1,6%): tox pulmonar aguda No EA g4 agudos ni tardíos
Takeda 2011 (32)						86 global 80 colorectales 94 otros	82 global 73 colorectales 94 otros		NCI CTCAE v3.0 1 EA neumonitis g3 (2,9%)
Hamamoto 2010 (33)		100	86			48	25		-
Kim 2010 (34)				A los 5 años: 49,4	A los 5 años: 59,7				NCI CTCAE v3.0 1EA (muerte) por neumonitis g5
Guckenberger 2009 (35)				16				82	Para el total de los pacientes, con metástasis y CPNM 0,6% neumonitis g3 0,6% ulceración esofágica g3
Pennathur 2009 (36)	No alcanzada		84						

g: grado; NCI CTCAE: National cancer institute 's common terminology criteria for adverse events.



# Discusión

En la revisión sistemática realizada no se han localizado ECAs publicados. Al no disponer de este tipo de estudios es difícil extraer conclusiones sólidas sobre los beneficios clínicos del tratamiento con SBRT tanto para pacientes con CPNM en estadio I como para pacientes con oligometástasis pulmonares.

Los estudios localizados son de intervención no aleatorizados y estudios observacionales, en los que se evalúan diferentes dosis de radiación con distintos esquemas de fraccionamiento y diversas técnicas de planificación y tratamiento (pacientes inmovilizados con diversos sistemas y marcos estereotáxicos, distintas técnicas para el manejo de los movimientos interfractionales del paciente, posibilidad de empleo de dispositivos de IGRT y tratamiento con/sin IMRT). Las características basales de los pacientes son diferentes y hay distintos criterios de selección de los pacientes (como diagnóstico clínico o patológico/histológico). Las variables resultado de eficacia y seguridad están medidas a distintos tiempos y debido al carácter retrospectivo de la mayoría de los estudios puede haber falta de registro de datos y sesgos en los resultados. Por lo tanto, las comparaciones entre los diversos estudios de tratamiento con SBRT no son concluyentes ya que la información disponible en los mismos es heterogénea (38). Además, la amplia variedad en las técnicas de tratamiento y en los esquemas de fraccionamiento aplicados indican que actualmente no hay consenso en el tratamiento estándar con SBRT (Zhang *et al.* y Siva *et al.*) (11) (29).

Por otra parte, se han de tener en cuenta ciertos factores inherentes a la evaluación de la eficacia y seguridad de los tratamientos de radioterapia ya que se trata de mejoras técnicas con las dificultades que conlleva su evaluación. Suele haber gran heterogeneidad de protocolos (distintos esquemas de radiación a emplear) y puede presentarse dificultad en la medida de resultados objetivos y de la toxicidad aguda y tardía. Por lo que la posibilidad de realizar ensayos clínicos suele estar limitada.

## Pacientes con CPNM estadio I

En el estudio de Zhang *et al.* (11) se realiza un metanálisis de estudios observacionales de pacientes con CPNM estadio I tratados con SBRT. La aplicación de métodos de metanálisis a este tipo de estudios es controvertida y las conclusiones que se obtienen a partir de estos han de ser valoradas con cierta reserva e interpretadas de un modo muy conservador, debido a la heterogeneidad en los estudios agrupados y a los susceptibles

sesgos en los mismos, como se ha comentado anteriormente. Aunque en esta situación de ausencia de ECAs, un metanálisis de estudios observacionales quizá sea un método valorable para la evaluación de la eficacia (39).

Los resultados del metanálisis realizado indican que la tasa de SG a los dos y tres años es significativamente superior para los grupos BED medio o medio alto comparados con los grupos BED bajo o BED alto. Los resultados de eficacia a cinco años han de valorarse con precaución debido al número limitado de estudios y al limitado seguimiento de los pacientes.

En los estudios observacionales localizados en la actualización de la revisión sistemática de Zhang *et al.* (11), los intervalos de los valores de eficacia y seguridad son consistentes y contienen los valores obtenidos en la revisión sistemática de Zhang *et al.*

Igualmente, se observa elevada heterogeneidad entre los estudios en las características basales de los pacientes así como distintos esquemas de fraccionamiento para la administración de la SBRT, los cuales varían según el centro que aplica la radioterapia y según el tamaño y la localización del tumor (factores pronóstico).

Por otra parte, se han localizado estudios de casos controles que establecen comparaciones entre SBRT y otras alternativas terapéuticas (otras técnicas de radioterapia o cirugía) en el tratamiento, principalmente, de pacientes inoperables por razones médicas.

En los estudios de Lanni *et al.* 2011 (23) y Wider *et al.* 2011 (24), en los que se realiza la comparación de pacientes no operables, tratados con SBRT *vs* radioterapia conformada tridimensional se observan diferencias significativas en la supervivencia global (a los dos y a los tres años) a favor del grupo tratado con SBRT.

En los estudios de Palma *et al.* 2011 (25) y Crabtree *et al.* 2010 (27) que evalúan pacientes no operables tratados con SBRT *vs* pacientes sometidos a cirugía (lobectomía y/o resección en cuña) no se observan diferencias significativas en la supervivencia global (al año y a los tres años) entre ambas técnicas. Estos estudios son de casos controles pareados, en los cuales se han generado dos grupos de pacientes comparables con similares características basales para reducir los factores de confusión existentes.

Estos diseños no son los idóneos para evaluar la eficacia de una intervención, debido a que la ausencia de aleatorización impide determinar si la respuesta observada se debe exclusivamente a la intervención analizada en el estudio, o si por el contrario, existen factores de confusión que afectan a los resultados obtenidos. Así pues, la validez de los estudios casos controles es bastante limitada debido a los sesgos implícitos en estos estudios (sesgo de selección de los pacientes, sesgo de la información de la que se dispone). Son análisis retrospectivos, de grupos de tratamiento no aleatorizados. De este modo, las comparaciones de la SBRT con respecto a la radioterapia

conformada tridimensional o cirugía (lobectomía o resección en cuña) pueden verse afectadas por multitud de factores relacionados con las poblaciones de estudio, metodología y tecnologías empleadas.

Por otro lado, en el metanálisis de estudios observacionales de Grutters *et al.* (28), se comparan los resultados de eficacia de estudios de SBRT, radioterapia convencional y de radioterapia de partículas (de protones y de iones de carbono). Se observan diferencias significativas entre SBRT y radioterapia convencional, a favor de SBRT, en la tasa de SG y la tasa SEC a los dos y a los cinco años. No se observan diferencias significativas entre SBRT y radioterapia basada en partículas (protones e iones carbono). Igualmente se ha de señalar que la metodología empleada en el estudio (metanálisis de estudios observacionales y la mayor parte de ellos con diseño retrospectivo) hay que valorarla de un modo conservador y mas aun teniendo en cuenta que los estudios de radioterapia convencional son más antiguos que los realizados en el resto de técnicas radioterápicas y el tratamiento de los pacientes ha mejorado considerablemente en esta última década.

En lo referente a la variable calidad de vida, únicamente se evalúa en el estudio de casos controles de Wider *et al.* 2011 (24). No se observan diferencias significativas para ambas cohortes de pacientes en la calidad de vida global medida según el cuestionario EORTC QLQ-C30.

Se ha de indicar la relevancia y actualidad del tratamiento de pacientes con SBRT, fruto de la cual se observa el elevado número de estudios en fase II en desarrollo, tanto para pacientes operables como inoperables, así como cuatro estudios aleatorizados en fase III, que podrían proporcionar comparaciones adecuadas para pacientes tratados con SBRT y con cirugía (estudio ROSEL, estudio STARS y otro estudio en fase III) (40-42) o entre pacientes tratados con SBRT y con radioterapia convencional (estudio CHISEL) (43) (Anexo V. Estudios en desarrollo). También, fruto de la notable producción científica sobre el tema es el elevado número de *abstracts* localizados (los cuales se han excluido para la realización de este informe).

## Pacientes con oligometástasis pulmonares.

En la revisión sistemática de Siva *et al.* (29) se observa el amplio intervalo de esquemas de fraccionamiento y la heterogeneidad en la población analizada para el tratamiento con radiocirugía (una sola fracción) o con SBRT (más de una fracción) para pacientes con oligometástasis pulmonares. Para ambos grupos de tratamiento se obtienen los valores medios ponderados para las variables tasa de control y tasa de supervivencia global a los dos años, siendo muy similares y encontrándose entorno al 78 y 51%, respectivamente. Los resultados medios ponderados calculados también han de valorarse con cierta reserva y de un modo conservador.

En los estudios observacionales localizados para la actualización de la revisión sistemática de Siva *et al.*, los intervalos de los valores de eficacia y seguridad son consistentes y contienen los valores obtenidos en la revisión sistemática de Siva *et al.* (29). Se observa heterogeneidad en las características basales de los pacientes incluidos en los estudios así como distintos esquemas de fraccionamiento para la administración de la SBRT, los cuales varían según el centro que aplica la radioterapia, y según el tamaño y la localización del tumor (factores pronóstico).

No se ha localizado ningún estudio observacional con grupo control. De un modo análogo a las comparaciones establecidas para los pacientes con CPNM tratados con SBRT, y aunque la comparación no sea metodológicamente adecuada, podrían analizarse los valores de tasa de supervivencia global a los dos años obtenidos para estos pacientes (50,3 y 53,7%) (29) con aquellos en los que se ha realizado resección quirúrgica. Así, según datos del registro internacional de metástasis pulmonares, con más de 5000 casos registrados, la tasa de supervivencia a los dos años para los pacientes tratados con resección quirúrgica completa es aproximadamente del 70% (44). Sin embargo, no debe obtenerse ninguna conclusión basada en esta comparación.

No se han publicado resultados relativos a la calidad de vida (según los criterios de una escala estándar) de los pacientes con oligometástasis pulmonares tratados con SBRT.

## Parte 2. Evaluación de la eficiencia



# Objetivos

Analizar la evidencia sobre aspectos de eficiencia económica del uso de la radioterapia estereotáxica corporal en pacientes con CPNM en estadio I y en pacientes con oligometástasis pulmonares.



# Material y Métodos

## Búsqueda bibliográfica

Para responder al objetivo de eficiencia económica de SBRT se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 25 de mayo de 2012.

Se realizaron búsquedas en las bases de datos referenciales MEDLINE vía PubMed, EMBASE, Web of Science vía WOK y en bases específicas de evaluación económica como la base NHEED del CRD y CEA Registry.

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron combinaciones de los términos MESH “SBRT”, “*cost*”, “*lung cancer*”, “*cost and cost-analysis*” y términos libre tales como “*stereotactic body radiation therapy*”.

## Criterios de selección de la revisión sistemática

### Criterios de inclusión

**Población:** pacientes con CPNM estadio I o pacientes con oligometástasis pulmonares.

**Intervención:** tratamiento con SBRT. En una o varias fracciones; radiocirugía o radioterapia corporal hipofraccionada.

**Comparador:** tratamiento con cirugía, radioterapia o ausencia de comparador.

**Resultados:** costes, coste por año de vida ganado, coste por año de vida ajustado por calidad, balance coste-beneficio y medidas de impacto presupuestario.

**Diseño:** evaluaciones económicas completas (análisis de minimización de costes, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad y análisis coste-beneficio), análisis de costes y análisis de impacto presupuestario.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios que no presentaban resultados económicos concretos y sólo modelizaban la enfermedad o su proceso según el tratamiento.

Sólo se incluyeron artículos publicados a texto completo en inglés o español.

## Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura

Para la elaboración de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión.

La calidad de los estudios incluidos fue evaluada mediante la lista de comprobación para evaluaciones económicas propuesta por el grupo de trabajo español del *Critical Appraisal Skill Programme* (CASPe) (45).

Finalmente se realizó la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios sobre aspectos de eficiencia económica.

Para cada estudio se registraron los siguientes datos: año, tipo de estudio, perspectiva del análisis, moneda, año de valoración, las intervenciones comparadas, la población o cohorte considerada, el tipo de modelo, el horizonte temporal, la tasa de descuento y la presencia o ausencia de análisis de sensibilidad. Se realizaron resúmenes detallados de cada trabajo incluido y se presentaron tablas de síntesis con los principales resultados económicos de los estudios incluidos.

# Resultados

Se localizaron un total de 49 referencias distribuidas en las distintas bases de datos consultadas según se especifica en la Tabla 14.

Una vez eliminados los duplicados (18) entre las distintas bases de datos, se revisaron por título y resumen 31 referencias de las cuales fueron seleccionadas cuatro para su revisión a texto completo. En la Tabla 15 se detalla el número de referencias y los motivos de exclusión de las mismas en la selección por título y resumen.

Finalmente se han incluido en esta revisión los cuatro artículos revisados a texto completo. En la Figura 2 se presenta el diagrama de flujo resumen del proceso de selección de documentos. También se indica cómo se han clasificado los cuatro trabajos seleccionados en función de su metodología y resultados, encontrándonos con un análisis coste-efectividad (ACE), dos análisis coste-utilidad (ACU) y un análisis de costes (AC).

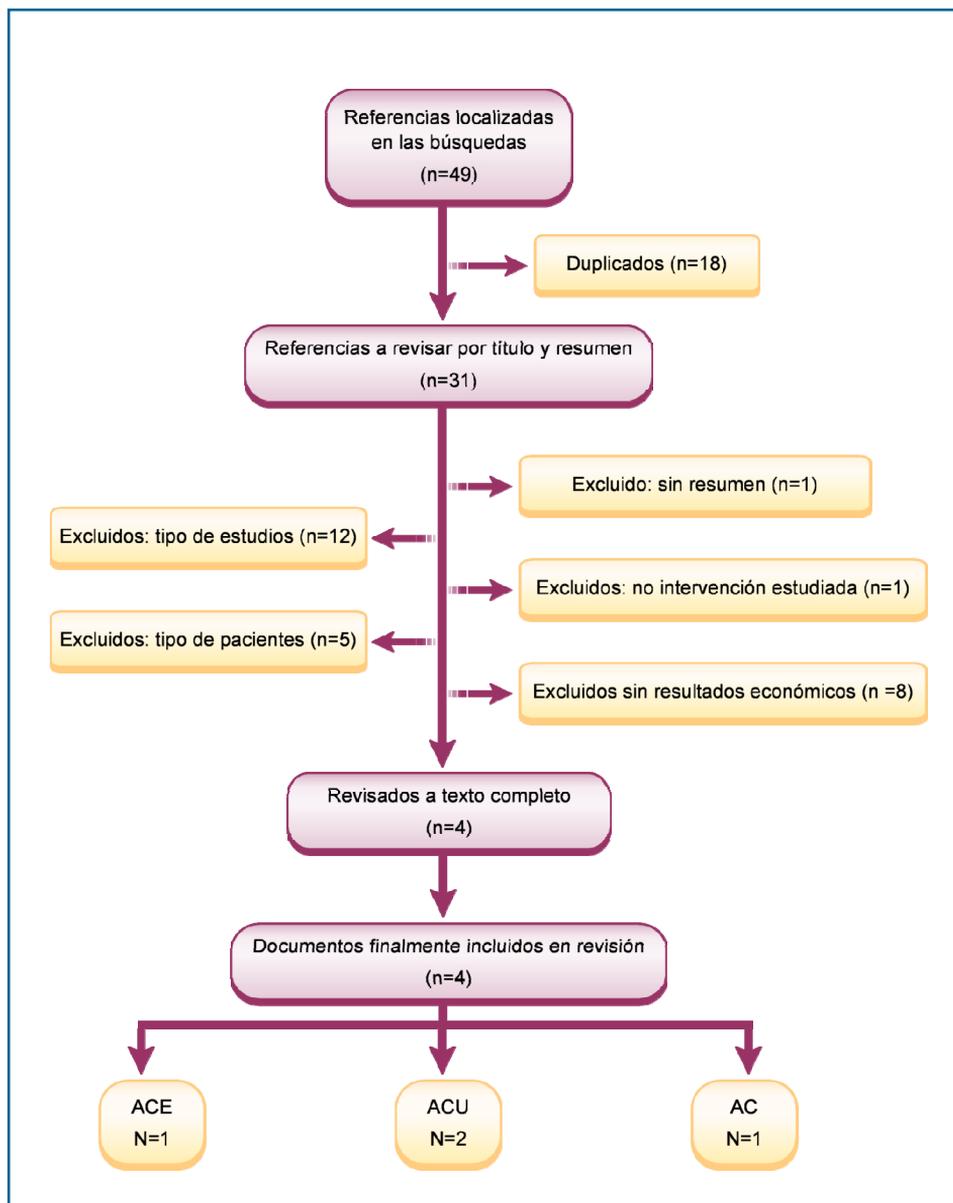
**Tabla 14: Referencias localizadas en las búsquedas de eficiencia estructuradas por base de datos consultadas**

	Referencias
Medline via PubMed	6
EMBASE	28
Web of Science vía WOK	11
CRD-NHEED	2
CEA Registry	2
SUBTOTAL	49
Duplicados	18
Total referencias a revisar por título y resumen	31

**Tabla 15: Motivos de exclusión en la selección de artículos de eficiencia por título y resumen**

	Referencias
No contenían resumen	1
No aportaban resultados	8
No eran los pacientes estudiados	5
No eran estudios económicos	12
No era la intervención estudiada	1
Total referencias excluidas	27

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios de eficiencia



### **Principales características de los estudios incluidos en la revisión.**

En la Tabla 16 se presentan las características descriptivas de los cuatro artículos incluidos (23, 46-48). Son estudios muy recientes, publicados entre 2010 y 2012. Sólo uno de ellos se realizó en el entorno europeo (Holanda) (48), y por tanto, presenta los resultados en euros (las valoraciones de costes fueron de 2007) siendo el resto estudios realizados en Estados Unidos con datos en dólares (con valoraciones de costes de 2009 y 2010). Excepto el estudio de Lanni *et al.* (23), todos utilizaron modelización de Markov para simular la evolución de la enfermedad en función de las distintas probabilidades de transición entre estados según las intervenciones recibidas.

Las intervenciones comparadas con SBRT fueron la cirugía, la EBRT (*External beam radiotherapy* o radioterapia de haz externo) (3D-CRT e IMRT), la ablación por radiofrecuencia (RFA), la radioterapia de partículas (de protones y de iones de carbono) y la radioterapia convencional.

La calidad de vida fue considerada en los trabajos de Sher *et al.* (47) y Grutters *et al.* (48). Para su medición, en el primer caso, se utilizaron datos de la literatura procedentes de pacientes con CPNM, pero no de pacientes tratados con estas técnicas radioterápicas, y en el segundo las utilidades fueron estimadas tras la recogida de datos mediante el cuestionario *EuroQol* en una encuesta a pacientes con CPNM en Holanda.

No se localizó ningún estudio que evaluara pacientes con oligometástasis pulmonares.

### **Calidad de los estudios incluidos.**

Tres de los cuatro trabajo incluidos pueden considerarse de calidad alta, mientras que el artículos de Lanni *et al.* 2011 se consideró de calidad moderada-baja. En el anexo VII se presentan las valoraciones de calidad según la lista de comprobación CASPe.

La carencia de análisis de sensibilidad del trabajo de Lanni *et al.* no permite conocer la estabilidad del resultado y en el trabajo de Puri *et al.* 2012 (46) no se indica la tasa de descuento utilizada en el modelo, ni para costes ni para efectos, siendo ésta una variable relevante en los trabajos con un horizonte temporal amplio (en este caso, la vida del paciente).

La cohorte de pacientes utilizada no aparece reflejada en dos de los cuatro trabajos (Sher *et al.* y Grutters *et al.*) si bien estos autores sí indicaron la tasas de descuento consideradas encontrándonos valores en los márgenes habituales (1,5%-4%) (Tabla 16).

**Tabla 16. Resumen descriptivo de los estudios incluidos en la revisión de eficiencia**

Referencia País	Tipo de estudio/ Perspectiva	Moneda Año	Intervenciones comparadas	Población	Tipo modelo Horizonte temporal	Tasa descuento	Análisis de sensibilidad
Puri <i>et al.</i> 2012, EEUU (46)	ACE	Dólar EEUU 2010	SBRT Cirugía	n=57 SBRT n=57 IQ Simulación 1000 pac.	Árbol de decisión con Markov Vida paciente	No indicado	Univariante Bivariante Probabilístico Montecarlo
Lanni <i>et al.</i> 2011, EEUU (23)	AC	Dólar EEUU 2010	SBRT EBRT (3D-CRT y IMRT)	n=45 SBRT n=41 EBRT (39 con 3D-CRT y 2 con IMRT)	No procede 36 meses	No indicado	No presentado
Sher <i>et al.</i> 2011, EEUU (47)	ACU Pagador	Dólar EEUU 2009	SBRT 3D-CRT RFA	Simulación No indicado	Markov Vida paciente	3% costes 3% efectos	Univariante Bivariante Probabilístico Montecarlo
Gruiters <i>et al.</i> 2010, Holanda (48)	ACU Sistema	Euros 2007	No operables: SBRT Protones Iones-Carbono CRT	Simulación No indicado	Markov 5 años	4% costes 1,5% efectos	Probabilístico Montecarlo.

AC: Análisis de costes; ACE: Análisis coste-efectividad; ACU: Análisis Coste-Utilidad; Cirugía: resección en cuña o lobectomía; SBRT: Radioterapia esterotáxica corporal; EBRT: External Beam Radiotherapy (radioterapia de haz externo); RFA: ablación por radiofrecuencia; 3D-CRT: Radioterapia conformada tridimensional; IMRT: Radioterapia de intensidad modulada; RFA: Ablación por Radio-Frecuencia.

## Síntesis de la evidencia.

Dada la heterogeneidad en las comparaciones, no es posible realizar una síntesis conjunta de los datos si bien, los trabajos señalaron que la SBRT en pacientes en estadio I de CPNM es una alternativa eficiente, con unos valores de coste por resultado dentro de los umbrales habitualmente usados en la toma de decisiones, 30.000£-50.000£ ó 50.000\$-100.00\$ por AVAC.

Se presentan a continuación resúmenes detallados de cada uno de los trabajos incluidos en la presente revisión de aspectos de eficiencia.

De los trabajos incluidos en la presente revisión el más reciente es el artículo de **Puri et al. 2012** (46) que presentó un análisis de la relación coste-efectividad de la cirugía frente a SBRT en pacientes de alto riesgo con cáncer de pulmón no microcítico en estadio I (CPNM). Utilizando un modelo de árbol de decisión con cadenas de Markov simularon una cohorte de pacientes de 1000 miembros que fue remuestreada 500 veces. Los datos clínicos de efectividad se tomaron de la revisión de historias clínicas de un solo centro con pacientes en estadio I de CPNM sometidos a cirugía o tratados con SBRT (54 Gy en 3 fracciones de 8 a 14 días) (27). La supervivencia estimada se calculó con la probabilidad de supervivencia Kaplan-Meier y las probabilidades de transición se parametrizaron utilizando variables aleatorias con medias y varianzas para estimar las distribuciones beta.

Para considerar el posible sesgo de selección de pacientes se hicieron parejas con ambos grupos considerando la edad, el estadio clínico y los índices de comorbilidad de adultos ACE-27. De este modo obtuvieron un emparejamiento de 57 parejas en cada brazo (104 pacientes) de un total de 462 sometidos a intervención quirúrgica y 76 tratados con SBRT.

Los datos de costes se tomaron de las cargas deducibles del *Medicare* en dólares de 2010, siendo de 15.034\$ para pacientes sometidos a cirugía (intervención quirúrgica sin quimioterapia) y 24.134\$ con quimioterapia, mientras que el coste considerado para los pacientes tratados con SBRT sin complicaciones fue de 13.964\$.

Los resultados del caso base se describen en la Tabla 17:

**Tabla 17. Resultados coste-efectividad del caso base de Puri et al.**

Alternativa	Coste	Efectividad* AVG	Incremento coste	Incremento efectividad	RCEI
SBRT	14.153\$	2,94			
Cirugía**	17.629\$	3,39	3.476\$	0,45 AVG	7.753\$/AVG

\*La efectividad se midió como supervivencia estimada no siendo la diferencia estadísticamente significativa entre las alternativas; \*\* Cirugía: resección en cuña o lobectomía.

Los análisis de sensibilidad tanto determinísticos como probabilísticos mostraron la estabilidad del resultado, siendo las variables más influyentes la tasa de mortalidad asociada a cirugía y las metástasis N2. La curva de aceptabilidad indicaba que, con una disponibilidad a pagar de 72.000 dólares por año de vida ganado (AVG), el 85% de las veces la decisión de realizar cirugía sería correcta en términos de beneficio neto.

El trabajo de **Lanni et al. 2011** (23) comparaba los costes y resultados del tratamiento con SBRT y EBRT en dos cohortes de pacientes con CPNM no operable en estadio I. Con datos de 86 pacientes tratados en un hospital americano entre enero de 2002 y abril de 2008, de edad media 76 años. De ellos, 41 recibieron tratamiento con EBRT (radioterapia convencional fraccionada) (39 fueron tratados con 3D-CRT y 2, con IMRT) a dosis de 70 Gy (rango de 29-70) siendo el número mediano de fracciones de 35 y 45 pacientes recibieron SBRT a dosis de 48 Gy (48-60) en cuatro (4-5) fracciones. No se encontraron diferencias significativas en las características basales de los grupos de pacientes. El coste de tratamiento considerado se basó en el número medio de fracciones recibidas por paciente. Los costes indirectos tales como pruebas diagnósticas de seguimiento incluyendo CT o PET o pruebas de laboratorio no se contabilizaron por considerarse similares en ambos grupos.

El coste de tratamiento con 3D-CRT (entre 50.000 \$ y 60.000 \$) fue superior que con SBRT (de 41.000 a 57.000\$) cuando se evaluó el grupo de cuatro fracciones de SBRT.

El coste medio de tratamiento facturado con EBRT usando 3D-CRT y asumiendo un total de 35 fracciones fue de 55.705\$ mientras que con SBRT fue de 52.471\$ (siendo esta diferencia significativa,  $p < 0,01$ ). Aún más significativa fue la diferencia con el grupo IMRT (146.570\$).

En términos de reembolso esperado por *Medicare* para el tratamiento con 3D-CRT (35 fracciones) fue de 13.639\$ mientras que para SBRT fue de 10.616\$.

Para evaluar si SBRT o 3D-CRT podrían asociarse con diferente control tumoral o supervivencia, los autores compararon las tasas a los tres años de recurrencia local, regional, metástasis y supervivencia global entre los grupos usando métodos Kaplan-Meier, encontrando que la SBRT estuvo asociada con superior tasa de supervivencia global a los 3 años frente a 3D-CRT (71% vs 42%,  $p < 0,049$ ). La tasa de recurrencia local a los tres años fue 12% para 3D-CRT vs 34% para SBRT, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tasa de recurrencia regional ni metástasis.

No se calcularon valores en términos incrementales ni se efectuaron relaciones en coste por resultado clínico.

Los autores concluyeron que existía un potencial ahorro de leve a sustancial dependiendo del número de fracciones de SBRT y que además SBRT se asociaba con una reducción de recurrencia local y mejor supervivencia global.

El estudio de **Sher et al. 2011** (47) comparaba, en términos coste-utilidad, tres técnicas para el tratamiento del CPNM en estadio I; la ablación por radiofrecuencia (RFA), la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) y la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT). A través de un modelo de Markov, partiendo de una cohorte hipotética de pacientes varones de 65 años con CPNM médicamente inoperable, se describen los estados de salud entre los que pueden pasar (no evidencia de la enfermedad, recurrencia local, recurrencia regional, metástasis, muerte debida a la enfermedad y muerte por otras causas) y las probabilidades de transición entre estos estados de salud dependientes del tratamiento recibido.

La probabilidad de transición a recurrencia local con SBRT se obtuvo a partir de valores de la tasa de recurrencia local derivada del estudio de la Universidad de Indiana (ensayo en fase II) de Fakiris et al. 2009 (49), mientras que los valores de tasa de recurrencia local de RFA se tomaron de datos de la Universidad de Brown (Simon et al. 2012) (50) y para 3D-CRT se emplearon los resultados de las dos series de casos de Bradley et al. 2003 (51) y Sibley et al. 1998 (52).

Los valores de utilidad se tomaron de un único estudio publicado con valores de pacientes con CPNM (Doyle et al. 2008) (53) dado que los autores afirmaron que no existían estudios con valores de utilidad en pacientes sometidos a tratamiento SBRT, 3D-CRT o RFA.

El modelo fue validado con los datos de la Universidad de Indiana en términos de resultados de recurrencia local, regional, metástasis y supervivencia a tres y cinco años.

Los resultados del caso base se describen en la Tabla 18:

**Tabla 18. Resultados coste-efectividad del caso base de Sher et al.**

Alternativa	Coste	Efectividad AVAC	Incremento coste ^	Incremento efectividad	RCEI ^
RFA	5.879,62\$	1,45	5.135,15\$	0,08	64.189.37\$/AVAC
3D-CRT	11.014,77\$	1,53	3.726,36\$*	0,38*	9.806.27\$/AVAC*
SBRT	14.741,13\$	1,91	8.861,51\$**	0,46**	19.264\$/AVAC**

\*Al comparar SBRT con 3D-CRT; \*\*Al comparar SBRT con RFA; ^ Datos recalculados porque los autores ofrecieron los valores medios y no incrementales de coste por esperanza de vida ajustada por calidad.

En el análisis de sensibilidad probabilístico, se consideraron variaciones en la eficacia y en las utilidades consideradas, con una disponibilidad a pagar de 50.000 dólares por AVAC, el 70% de las simulaciones resultarían eficientes en términos coste-utilidad, y además si la disponibilidad a pagar era de 30.000\$ por AVAC la mayoría de las simulaciones consideraban la SBRT como eficiente en términos coste-utilidad.

Los autores concluyeron que SBRT comparada con 3D-CRT y RFA fue la alternativa más eficiente en términos coste-utilidad para el tratamiento de pacientes con CPNM inoperable en estadio I.

El trabajo de **Grutters et al. 2010** (48) evaluó comparativamente en términos coste-utilidad los tratamientos para CPNM en estadio I de radioterapia de partículas (de protones y de iones de carbono), radioterapia convencional y SBRT (para tumores no operables) y, en el caso de tumores operables, comparaba SBRT frente a radioterapia de iones de carbono. Para ello se utilizó un modelo de Markov de ciclo anual con horizonte temporal de 5 años que estimaba los costes y efectos de cada alternativa que se usó en ambos tipos de tumores. Los estados de salud eran vivo post-tratamiento sin disnea grado 3 o superior, vivo post-tratamiento con disnea grado 3 o superior y el estado absorbente muerte. Las probabilidades de transición entre estados se derivaron de datos de la literatura y de un metanálisis del propio autor publicado anteriormente (28). Las utilidades se recopilaban mediante una encuesta sobre pacientes con CPNM tratados con alternativas terapéuticas en los cinco años anteriores. Se utilizó el cuestionario *EuroQol*.

Los principales resultados para los tumores inoperables se presentan en la Tabla 19, si bien el artículo presentaba datos también para tumores operables y los intervalos de confianza al 95% de los valores esperados de coste y efectos en AVAC.

**Tabla 19. Resultados coste-utilidad del caso base para pacientes no operables de Grutters et al.**

Alternativa	Coste	Efectividad AVAC	Incremento coste	Incremento efectividad	RCEI
SBRT	13.871€	2,59			
iones de carbono	19.215€	2,67	5.344	0,08	67.257
CRT	22.696€	1,98	-	-	Dominada
Protones	27.567€	2,33	-	-	Dominada

Como se recoge en la Tabla 19, la terapia de protones y la radioterapia convencional resultaban alternativas dominadas puesto que obtenían menos AVAC a un coste mayor que SBRT. Mientras que, con un umbral de 80.000€ por AVAC (umbral de disponibilidad a pagar en Países Bajos

para patologías con alta carga de enfermedad), la terapia de iones de carbono es la que obtenía una probabilidad más alta de ser eficiente en términos coste utilidad (52%), seguida de la SBRT (47%) según las curvas de aceptabilidad estimadas (con lo cual la probabilidad de tomar una decisión equivocada es alta ( $100-52=48\%$ ). Además, los resultados fueron contrastados mediante un análisis de sensibilidad probabilístico y variaban al usar los estudios publicados a partir de 2004 sobre efectividad de las terapias (aumentando los valores), por lo que los autores concluyeron que existe incertidumbre sobre la eficiencia de las terapias de partículas, además de las limitaciones relacionadas con la carencia de evidencia de calidad sobre efectividad.



# Discusión

La producción científica en materia de eficiencia económica localizado no es abundante, pero en todos los casos señala positivamente hacia el uso de la SBRT frente a las alternativas comparadas, si bien tanto los umbrales de disponibilidad a pagar en Estados Unidos como el considerado para Holanda, son sensiblemente más altos que en otros países de nuestro entorno.

Sin embargo, los estudios reflejan la incertidumbre de los resultados debida a la carencia de ensayos aleatorizados comparativos, supliendo esta información en cada modelo con datos clínicos de estudios observacionales (series de casos y casos controles) o datos de registro de pacientes, lo cual limita la validez, generalización y extrapolación de los resultados, como también se ha comentado ampliamente en relación a la eficacia y seguridad del tratamiento de SBRT.

Por otra parte, los estudios se realizaron en Estados Unidos y Holanda, lo que implica importantes diferencias en las condiciones y características de los sistemas de salud en relación a nuestro sistema nacional de salud que deben ser tenidas en consideración en la toma de decisiones sobre implantación de tecnologías.

No obstante, como señalan Puri *et al.*, normalmente los pacientes sometidos a SBRT tienen una supervivencia menor que los intervenidos quirúrgicamente, en parte debido a un sesgo de selección puesto que los pacientes sometidos a SBRT han sido rechazados como candidatos a resección por parte de los equipos quirúrgicos, por lo que cabría la posibilidad de esperar un mejor resultado clínico en la práctica clínica si no existiera ese sesgo de selección, hecho que requeriría estudiarse con más profundidad.

En los estudios que utilizan calidad de vida, ésta se toma de pacientes con cáncer de pulmón pero no tratados específicamente con los tratamientos que se comparan debido a la carencia de dicha información. Por ello, las utilidades han de ser contrastadas y debidamente analizadas en los análisis de sensibilidad para comprobar si los resultados en términos de AVAC son estables y por ende, si las variaciones entre las alternativas evaluadas son válidas.



# Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia

## Pacientes con CPNM estadio I tratados con SBRT

- Hasta la fecha no se han localizado ECAs publicados que evalúen el tratamiento con SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas (cirugía, radioterapia convencional o de partículas).
- El nivel de evidencia científica sobre resultados de tratamiento con SBRT es moderado si bien la producción científica es cuantiosa. Los estudios localizados son de intervención no aleatorizados y observacionales.
- En los estudios localizados existe elevada heterogeneidad: variabilidad en los esquemas de fraccionamiento empleados, en la población tratada y por lo tanto en los resultados de eficacia descritos.
- Las reacciones adversas graves descritas son principalmente neumonitis, disnea, dolor torácico y fractura costal.
- En los estudios observacionales con grupo comparativo localizados, para pacientes principalmente no operables (estudios de series de casos y metanálisis de estudios observacionales), se estima una mejora en la supervivencia global para los pacientes tratados con SBRT con respecto a los tratados con radioterapia conformada tridimensional mientras que no se estiman diferencias en la supervivencia global entre los pacientes tratados con SBRT y los sometidos a cirugía y entre SBRT y radioterapia de partículas.
- Debido al limitado nivel de evidencia de los estudios comparativos localizados no se pueden extraer conclusiones sólidas acerca de la eficacia y seguridad de SBRT en el tratamiento de estos pacientes.
- Son necesarios, por tanto, estudios de alta calidad metodológica que comparen de forma directa pacientes con CPNM estadio I tratados con SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas.
- Se han localizado cuatro ECAs en desarrollo que proporcionarán comparaciones adecuadas para pacientes tratados con SBRT y con cirugía (estudio ROSEL, estudio STARS y otro estudio en fase III) o entre pacientes tratados con SBRT y con radioterapia convencional (estudio CHISEL).

- La bibliografía localizada sobre aspectos de eficiencia económica en pacientes con CPNM estadio I tratados con SBRT es escasa y se basa en estudios comparativos de eficacia de bajo nivel de evidencia, si bien puede concluirse que la revisada señala el tratamiento con SBRT como eficiente en términos de coste-utilidad (dos estudios) frente a ablación por radiofrecuencia, radioterapia convencional y radioterapia de protones y también en términos de coste respecto a la radioterapia convencional fraccionada (un estudio). Por otra parte, en el estudio de coste-efectividad localizado la cirugía resulta eficiente frente a SBRT, bajo las consideraciones realizadas en cuanto a metodología y transferibilidad (las cuales han de ser confirmadas mediante datos obtenidos a partir de ECAs).

## Pacientes con oligometástasis pulmonares tratados con SBRT

- Hasta la fecha no se han localizado ECAs que evalúen el tratamiento de SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas (cirugía, o radioterapia convencional).
- El nivel de evidencia científica sobre resultados de tratamiento con SBRT es moderado. Todos los estudios localizados son observacionales, sin grupo control.
- En los estudios observacionales hay alta heterogeneidad: variabilidad en los esquemas de fraccionamiento empleado, en la población tratada y así pues en los resultados de eficacia obtenidos.
- Las reacciones adversas graves descritas son principalmente episodios de neumonitis.
- No se pueden extraer conclusiones sólidas acerca de la eficacia y seguridad de SBRT en el tratamiento de estos pacientes.
- Son necesarios, por tanto, estudios de alta calidad metodológica que comparen de forma directa pacientes con oligometástasis pulmonares tratados con SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas.
- No se han localizado estudios sobre aspectos económicos ni evaluaciones económicas completas que evalúen el tratamiento de SBRT con respecto a otras alternativas terapéuticas para pacientes con oligometástasis pulmonares.

# Referencias

1. Ortiz de Urbina D, Delgado JM. Tomoterapia helicoidal: IMRT adaptada guiada por imagen. *Oncología*. 2005;28(8):367-77.
2. Aristu JJ, Ciérvide R, Guridi J, Moreno M, Arbea, L, Azcona JD, *et al*. Radioterapia estereotáctica. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(2):61-71.
3. Potters L, Gaspar L E, Kavanagh B, Galvin JM, Hartfor AC, Hevezi JM, *et al*. American society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO) and american college of radiology (ACR) practice guidelines for image guided radiation therapy (IGRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):319-25.
4. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-81.
5. La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf> [citado 6 Jul 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5r1MN4GNY>.
6. Haffty BG, Wilson LD, editores. *Handbook of radiation oncology. Basic principles and clinical protocols*. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2009.
7. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Methodology checklist 1: Systematic reviews and meta-analyses [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2004. Disponible em <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50annexc.pdf> [citado 6 Jul 2010]. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6ByIkFFqm>).
9. Vallé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados. *Med Clin*. 2005;125(1):38-42.
10. Von Elma E, Altman DG, Eggera M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandembroucke JP. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.

11. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, *et al.* Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e305-e316.
12. Andrtschke N, Zimmermann F, Boehm E, Schill S, Schoenknecht C, Thamm R, *et al.* Stereotactic radiotherapy of histologically proven inoperable stage I non-small cell lung cancer: Patterns of failure. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):345-9.
13. Bral S, Gevaert T, Linthout N, Versmessen H, Collen C, Engels B, *et al.* Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: Results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1343-49.
14. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):2036-43.
15. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Takayama K, Norihisa Y, Mizowaki T, *et al.* Prognostic factors in stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1104-11.
16. Nath SK, Sandhu AP, Kim D, Bharne A, Nobiensky PD, Lawson JD, *et al.* Locoregional and distant failure following image-guided stereotactic body radiation for early-stage primary lung cancer. *Radiother Oncol.* 2011;99(1):12-17.
17. Olsen JR, Robinson CG, El Naqa I, Creach KM, Drzymala RE, Bloch C, *et al.* Dose-response for stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e299-e303.
18. Palma D, Lagerwaard FJ, Rodríguez G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of stage I non small cell lung cancer in patients with severe copd: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1149-56.
19. Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F, Ayakawa S, Manabe Y, Nagai A, *et al.* Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I nonsmall cell lung cancer: A multicenter study. *Cancer.* 2011;118(8):2078-84.

20. Turzer M, Brustugun O T, Waldeland E, Helland A. Stereotactic body radiation therapy is effective and safe in patients with early-stage non-small cell lung cancer with low performance status and severe comorbidity. *Case Rep Oncol.* 2011;4(1):25-34.
21. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: Comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):250-4.
22. Dunlap NE, Larner JM, Read PW, Kozower BD, Lau CL, Sheng K, *et al.* Size matters: A comparison of T1 and T2 peripheral non-small-cell lung cancers treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Thoracic Cardiovasc Sur.* 2010;140(3):583-89.
23. Lanni TB, Grills IS, Kestin LL, Robertson JM. Stereotactic radiotherapy reduces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011; 34(5):494-98.
24. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4):e291-e297.
25. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: A population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):240-4.
26. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McNerney E, Martin S, *et al.* Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(6):928-35.
27. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J, Krupnick AS, *et al.* Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Sur.* 2010; 140(2):377-86.
28. Grutters J, Kessels A, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon ions for non small cell lung cancer : a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2010;95(1)32-40.

29. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 2010;5(7): 1091-99.
30. Nath S K, Sandhu A P, Jensen L, Kim D, Bharne A, Nobiensky PD, *et al.* Frameless image-guided stereotactic body radiation therapy for lung tumors with 4-dimensional computed tomography or 4-dimensional positron emission tomography/ computed tomography. *Clin Lung cancer.* 2011;12(3):180-6.
31. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer.* 2012;75(1):77-81.
32. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Koike N, Takeda T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):255-9.
33. Hamamoto Y, Kataoka M, Yamashita M, Shinkai T, Kubo Y, Sugawara Y, *et al.* Local control of metastatic lung tumors treated with SBRT of 48 Gy in four fractions: In comparison with primary lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(2):125-9.
34. Kim H, Ahn YC, Park HC, Lim do H, Nam H. Results and prognostic factors of hypofractionated stereotactic radiation therapy for primary or metastatic lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(4):526-32.
35. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, Krieger T, Baier K, Gabor M, *et al.* Dose-response relationship for image guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):47-54.
36. Pennathur A, Luketich JD, Heron DE, Schuchert MJ, Burton S, Abbas G, *et al.* Stereotactic radiosurgery for the treatment of lung neoplasm: experience in 100 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(5):1594-600.
37. Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12.
38. Primo J. Niveles de grado de la evidencia. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día.* 2003;2(2):39-42.
39. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 1998;316(7125):140

40. Trial of Either Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage (IA) Lung Cancer (ROSEL). ClinicalTrials.gov identifier: NCT00687986. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687986?term=NCT00687986&rank=1> [citado 15 mar 2011]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/66BIm2eVK>.
41. Randomized Study to Compare CyberKnife to Surgical Resection In Stage I Non-small Cell Lung Cancer (STARS). ClinicalTrials.gov identifier: NCT00840749. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00840749?term=NCT00840749&rank=1>. [citado 15 mar 2011]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/66BHAhvq0>.
42. Surgery With or Without Internal Radiation Therapy Compared With Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With High-Risk Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov identifier: NCT 01336894. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336894?term=NCT01336894&rank=1> [citado 15 mar 2011]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/66BYAUkzf>.
43. Hypofractionated Radiotherapy (Stereotactic) Versus Conventional Radiotherapy for Inoperable Early Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CHISEL). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01014130. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01014130?term=NCT01014130&rank=1>. [citado 15 mar 2011]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/66BRDQZoJ>.
44. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, *et al.* Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:37-49.
45. Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para evaluaciones económicas. 2009. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>. [citado 29 Abr 2010]. Archivado por WebCite en <http://www.webcitation.org/5pLpTA8Gg>.
46. Puri V, Crabtree TD, Kymes S, Gregory M, Bell J, Brandley JD, *et al.* A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients: A decision analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(2):428-36.

47. Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):e767-e774.
48. Grutters JPC, Pijls-Johannesma M, Ruyscher DD, Peeters A, Reimoser S, Severens JL, *et al.* The cost-effectiveness of particle therapy in non-small cell lung cancer: Exploring decision uncertainty and areas for future research. *Cancer Treat Ver.* 2010;36(6):468-76.
49. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: Four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):677-82.
50. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, *et al.* Pulmonary radiofrequency ablation: Long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology.* 2007;243(1):268-75.
51. Bradley JD, Wahab S, Lockett MA, Perez CA, Purdy JA. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(2):342-47.
52. Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, Anscher MS, Prosnitz LR. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: The Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(1):149-54.
53. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008;62(3):374-80.
54. Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA, Barriger RB, Shapiro RH, Brabham JG, *et al.* Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80(3):692-7.
55. Dahele M, Palma D, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(7):1221-28.
56. Wu D, Zhu H, Tang H, Li C, Xu F. Clinical Analysis of stereotactic body radiation therapy using extracranial gamma knife for patients with mainly bulky inoperable early stage non-small cell lung carcinoma. *Radiat Oncol.* 2011;6:84.

57. Louie AV, Rodrigues G, Hannouf M, Lagerwaard F, Palma D, Zaric GS, *et al.* Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: Outcomes of a markov model analysis. *Radiother Oncol.* 2011;99(2):161-5.
58. Peulen H, Karlsson K, Lindberg K, Tullgren O, Baumann P, Lax I, *et al.* Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):260-6.
59. Stauder MC, MacDonald OK, Olivier KR, Call JA, Lafata K, Mayo CS, *et al.* Early pulmonary toxicity following lung stereotactic body radiation therapy delivered in consecutive daily fractions. *Radiother Oncol.* 2011;99(2):166-71.
60. Welsh J, Thomas J, Shah D, Allen PK, Wei X, Mitchell K, *et al.* Obesity increases the risk of chest wall pain from thoracic stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):91-96.
61. Zoler M L. Stereotactic radiation improves survival of inoperable elderly. *The Oncology Report.* Septiembre 2011. Morristown: The Oncology Report; 2011. p. 17
62. Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, *et al.* Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol.* 2010;5:81.
63. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, Trovo M, Jones G, Denning MD. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1146-50.
64. Burdick MJ, Stephans KL, Reddy CA, Djemil T, Srinivas SM, Videtic GM. Maximum standardized uptake value from staging FDG-PET/CT does not predict treatment outcome for early-stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):1033-9.
65. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Clinical implications. *Radiother Oncol.* 2010;91(1):1-11.

66. Guckenberger M, Baier K, Polat B, Richter A, Krieger T, Wilbert J, *et al.* Dose-response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010; 97(1):65-70.
67. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: A population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35):5153-59.
68. Parashar B, Patel P, Monni S, Singh P, Sood N, Trichter S, *et al.* Limited resection followed by intraoperative seed implantation is comparable to stereotactic body radiotherapy for solitary lung cancer. *Cancer.* 2010; 116(2):5047-53.
69. Van der Voort van Zyp, van der Holt B, van Klaveren R J, Pattynama P, Maat A, Nuyttens JJ. Stereotactic body radiotherapy using real-time tumor tracking in octogenarians with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;69(3):296-301.
70. Videtic GM, Stephans K, Reddy C, Gajdos S, Kolar M, Clouser E, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy-based stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage lung cancer: excellent local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2): 344-9.
71. Baba F, Shibamoto Y, Tomita N, Ikeya-Hashizume C, Oda K, Ayakawa S, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer and small lung metastasis: evaluation of an immobilization system for suppression of respiratory tumor movement and preliminary results. *Radiat Oncol.* 2009;28(4):15.
72. Milano MT, Chen Y, Katz AW, Philip A, Schell MC, Okunieff P. Central thoracic lesions treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009;91(3):301-6.
73. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136(1):260-71.
74. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?. *Value Health.* 2004;7(5):518-28.

# Anexos

## Anexo I. Estrategias de la búsqueda bibliográfica

Búsquedas realizadas para informes de evaluación y revisiones sistemáticas. Bases de datos consultadas: The Cochrane Library, Clinical Evidence, UptoDate, CRD Databases (DARE, HTA, NHS EED), ECRI, Drug Effectiveness Review Project (DERP), Hayes, TEC (Technology Evaluation Center).

### Términos de búsqueda empleados:

- #1. (SBRT or Stereotactic OR SABR):ti,ab,kw
- #2. lung or pulmonar or NSCLC
- #3. (#1 AND #2).

### EMBASE

- #1. 1
  - #1.1. 'stereotactic body radiation therapy'/mj
  - #1.2. sbrt:ti OR stereotactic:ti OR sabr:ti
  - #1.3. #1.1 OR #1.2
  - #1.4. 'lung non small cell cancer'/mj
  - #1.5. lung:ti OR pulmonar\*:ti OR nsccl:ab,ti
  - #1.6. #1.4 OR #1.5
  - #1.7. #1.3 AND #1.6
  - #1.8. 'adverse outcome'/de OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'side effect'/exp OR safe:ab,ti OR safety:ab,ti OR 'treatment emergent':ab,ti OR tolerability:ab,ti OR toxicity:ab,ti OR adrs:ab,ti OR (adverse:ab,ti OR undesirable:ab,ti OR side:ab,ti AND (effect:ab,ti OR effects:ab,ti OR reaction:ab,ti OR reactions:ab,ti OR event:ab,ti OR events:ab,ti OR outcome:ab,ti OR outcomes:ab,ti)) OR 'case report'/de OR 'case control study'/exp OR 'cohort analysis'/de OR 'clinical trial'/exp OR pneumonitis OR esophagitis OR dyspnea OR anox\* OR hypox\* OR 'pneumonia'/exp OR 'esophagitis'/exp OR 'dyspnea'/exp OR 'hypoxemia'/exp
  - #1.9. 'mortality'/exp OR mortality OR 'survival'/exp OR surviv\* OR death
  - #1.10. letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de))
  - #1.11. #1.7 AND (#1.8 OR #1.9) AND [embase]/lim
  - #1.12. #1.11 NOT #1.10
- #2. 'brain tumor'/exp OR brain:ti
- #3. #1 NOT #2 AND [embase]/lim

## MEDLINE

- #1. \*Radiosurgery
- #2. (SBRT or Stereotactic or SABR).ti.
- #3. 1 or 2
- #4. exp \*Lung Neoplasms
- #5. (lung or pulmonar\*).ti. or NSCLC.ti,ab.
- #6. 4 or 5
- #7. 3 and 6
- #8. (ae or po or to or co or de).fs. or (safe or safety or "treatment emergent" or tolerability or toxicity or adrs or ((adverse or undesirable or side) adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab. or Radiation Pneumonitis/ or exp esophagitis/ or exp Dyspnea/ or Anoxia/ or (Pneumonitis or esophagitis or dyspnea or anox\* or hypox\*).ti,ab. or exp DRUG TOXICITY/ or CASE REPORT/ or CASE CONTROL STUDIES/ or COHORT STUDIES/ or clinical trial.pt.
- #9. (mortality or surviv\* or death).af. or mo.fs.
- #10. 7 and (8 or 9)
- #11. Brain Neoplasms/ or brain.ti.
- #12. 10 not 11
- #13. Comment/ or Letter/ or Editorial/ or News/ or (animal/ not (animal/ and human/)) or (In vitro/ not (In vitro/ and human/))
- #14. 12 not 13

## Anexo II. Motivos de exclusión.

<b>Artículos excluidos por título y resumen</b>	
<b>Motivo principal de exclusión</b>	<b>Número de artículos</b>
Revisiones anteriores a las seleccionadas/otros diseños/	35
Tamaño muestral CPNM $\leq 20$	10
Tamaño muestral mixto $\leq 20$	9
Otros diseños CPNM	6
Otros diseños oligometástasis	5
Otros diseños mixto (CPNM y oligometástasis)	2
Abstract CPNM	61
Abstract oligometástasis	12
Abstract mixto (CPNM y oligometástasis)	21
Otro objetivo CPNM	26
Otro objetivo mixto (CPNM y oligometástasis)	26
Otro objetivo oligometástasis	10
Otro tema	11
Otros pacientes (estadio) CPNM	7
CPNM artículos anteriores a revisión incluida	43
Metástasis artículo anterior a revisión incluida	3
Artículos publicados en 2008 o anteriormente tanto de CPNM como de oligometástasis	131
Otro idioma CPNM	4
Otro idioma oligometástasis	3
Otro idioma mixto (CPNM y oligometástasis)	3
<b>Total</b>	<b>428</b>

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Estudio (autor y año)	Motivo de exclusión
Andolino <i>et al.</i> 2011 (55)	Estudio retrospectivo de los pacientes tratados en una institución en el que se recogían los eventos adversos torácicos en pacientes tratados con SBRT para lesiones hepáticas y pulmonares.
Dahele <i>et al.</i> 2011 (56)	Se realizó un análisis de la incidencia, gravedad y morfología del cambio radiológico en las lesiones pulmonares tratadas con SBRT en una cohorte de pacientes de un estudio incluido en la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i>
Dajun Wu <i>et al.</i> 2011 (57)	Estudio en el que los resultados de eficacia se aportaron por subgrupos de pacientes; estadio I (n=20) y estadio II de CPNM. Sin embargo, no se aportaban las características basales aisladas de los pacientes con estadio I de CPNM.
Louie <i>et al.</i> 2011 (58)	Estudio en el que se realizó un modelo de Markov en una cohorte de pacientes ancianos y con EPOC. Estudio incluido en la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i>
Peulen <i>et al.</i> 2011 (59)	Estudio retrospectivo (de eficacia y seguridad) de pacientes tratados con reirradiación con SBRT para tratar tumores primarios de pulmón (CPNM estadio II y III) y metastásico.
Stauder <i>et al.</i> 2011 (60)	Se indicaron resultados de toxicidad agregados para pacientes con CPNM y cáncer metastático.
Welsh <i>et al.</i> 2011 (61)	Estudio en el que se aportaron los resultados de toxicidad (dolor torácico) agregados para pacientes con cáncer de pulmón primario y metastásico.
Zoler <i>et al.</i> 2011 (62)	Revisión narrativa sobre la mejora de la supervivencia en pacientes ancianos no candidatos a cirugía tratados con SBRT.
Baba <i>et al.</i> 2010 (63)	Estudio con el mismo tiempo de corte que Shibamoto <i>et al.</i> 2011. En Shibamoto <i>et al.</i> , el tamaño muestral fue superior (estudio multicéntrico).
Bradley <i>et al.</i> 2010 (64)	Incluía la misma población que estudio Olsen <i>et al.</i> 2011 pero con un corte en el tiempo anterior a éste.
Burdick <i>et al.</i> 2010 (65)	Estudio que incluyó la misma población y el mismo corte temporal que en el estudio de Stephan <i>et al.</i> 2009, incluido en la revisión sistemática de Zhang. El criterio de selección de los pacientes para este estudio era más restrictivo

<b>Artículos excluidos tras la lectura del texto completo (Continuación)</b>	
<b>Estudio (autor y año)</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
<b>Chi et al. 2010 (66)</b>	Revisión sistemática de estudios de SBRT en pacientes con estadio temprano de CPNM. Se analizaron los patrones de fallo, el perfil de toxicidad y los factores que influyen en la eficacia de SBRT. El corte de la búsqueda es hasta mayo 2009, anterior a la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i>
<b>Guckenberger et al. 2010 (67)</b>	Estudio que evaluó los factores dosimétricos predictivos de neumonitis tras SBRT. Los resultados de eventos adversos se proporcionaron de forma agregada para pacientes con tumor pulmonar primario y metastásico.
<b>Palma et al. 2010 (68)</b>	Estudio en el que se analizó el impacto en la supervivencia de pacientes con CPNM estadio I tratados con radioterapia a raíz del inicio en el empleo de SBRT.
<b>Parashar et al. 2010 (69)</b>	Estudio de casos control (SBRT vs. resección seguida de braquiterapia) en pacientes con nódulos malignos pulmonares. No explicita el estadio de los pacientes con CPNM y también incluye dos pacientes con metástasis solitaria.
<b>Van der voort et al. 2010 (70)</b>	Se evaluó parte de la población (únicamente los octogenarios) incluida en Van der voort <i>et al.</i> 2009, estudio incluido en la revisión sistemática de Zhang <i>et al.</i>
<b>Videtic et al. 2010 (71)</b>	Estudio que contenía un solo subgrupo de la población analizada en Burdick 2010. El corte en los pacientes seleccionados también fue anterior al corte hecho en Burdick 2010.
<b>Baba et al. 2009 (72)</b>	Estudio de 53 pacientes consecutivos, 10 de ellos con metástasis pulmonares. Los resultados de eficacia y seguridad se proporcionaron para el total de los pacientes y no había resultados por subgrupos para los pacientes con oligometástasis.
<b>Milano et al. 2009 (73)</b>	Estudio retrospectivo de pacientes con CPNM y 34 pacientes con metástasis pulmonares centrales. El global de estos pacientes (n=50) (lesiones centrales y periféricas) ya estaban incluidos en dos estudios prospectivos de la revisión sistemática de Siva <i>et al.</i>

## Anexo III. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Calidad de la revisión sistemática y metanálisis de Zhang et al. (11)	
Sección 1. VALIDEZ INTERNA	
En una revisión sistemática adecuadamente realizada.	<p>Los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuadamente.</li> <li>• Parcialmente.</li> <li>• No se cumple adecuadamente.</li> <li>• No indicado.</li> <li>• No aplicable.</li> </ul>
1. ¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	<p>El objetivo del estudio fue valorar la relación entre BED<sub>10</sub> y la eficacia. También fue determinar el intervalo óptimo de BED<sub>10</sub> para el tratamiento de CPNM. Pacientes- estadio I (T1-2N0M0) de CPNM. El tamaño muestral seleccionado de <math>\geq 20</math> pacientes. Intervención- tratados con SBRT. Comparador- no se indica. Resultados- SG, SEC, CL, perfil de toxicidad. Diseño- no se indicó. Estudios observacionales. Se incluyeron artículos publicados a texto completo o como abstracts. Se cumple adecuadamente.</p>
2. ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	<p>Bases de datos donde han realizado las búsquedas bibliográficas: cochrane library, pubmed y medline hasta junio de 2010. Criterios de inclusión: apartado anterior. Criterios de exclusión. Tamaño muestral &lt;20 pacientes. Se incluyó un diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos. Método de evaluación de la calidad. No se realizó. Se indicó que todos los estudios eran observacionales, retrospectivos o prospectivos. Proceso de selección de los estudios. La extracción de datos se realizó de modo independiente por dos investigadores. Se recogieron las características generales de cada estudio. Se calculó BED<sub>10</sub>. Se extrajeron las variables SG, SEC, CL y toxicidad. Los EA se gradaron según CTCAE v. 2.0-3.0. Se cumple adecuadamente.</p>

<b>Calidad de la revisión sistemática y metanálisis de Zhang et al. (11) (Continuación)</b>	
<b>Sección 1. VALIDEZ INTERNA</b>	
	<p>Se especificaron los términos empleados en la búsqueda. Se especificó la realización de una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes.</p> <p>No se indicó que se hubiera efectuado una búsqueda en registros de ECAs.</p> <p>Se mostró el diagrama de flujo de la búsqueda con los resultados de los estudios incluidos en cada fase de la búsqueda. Se cumple parcialmente.</p>
<p><b>3. ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?</b></p>	<p>No se evaluó la calidad de los estudios. Se indicó que no se localizaron ECAs. Se clasificaron los estudios según retrospectivos y prospectivos y se indicaron que todos eran estudios de un solo brazo. Se cumple parcialmente.</p>
<p><b>4. ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor</b></p>	<p>Se realizaron metanálisis de estudios observacionales, según la guía propuesta por el grupo de epidemiología de metanálisis de estudios observacionales (MOOSE). También se incluyó el empleo de meta-regresiones para evaluar el impacto de las características de las poblaciones de los estudios sobre las variables.</p> <p>Para obtener las estimaciones agregadas de SG, SEC y CL se emplearon los metanálisis para determinar agrupaciones estadísticas ponderadas de las variables agrupadas en los distintos grupos de BED. Las diferencias en las estimaciones agregadas se determinaron con el test Pearson de chi cuadrado. Se empleó el test de heterogeneidad de Mantel Haenszel chi cuadrado para valorar la idoneidad de la agregación de los estudios. Si la heterogeneidad era significativa los datos se agregaron según el modelo de efectos aleatorios. Si no, se empleaba el modelo de efectos fijos. Se exploró la presencia de efectos modificadores (características de la población de estudio) en el modelo de meta-regresión.</p> <p>En el metanálisis final se corrigieron los efectos modificadores.</p> <p>Las características relevantes que faltaban de los estudios se corrigieron mediante el método de imputación múltiple de Rubin.</p> <p>Se empleó SPSS versión 16.0 y para el metanálisis Stata versión 11.0.</p> <p>Se cumple adecuadamente.</p>
<p><b>5. ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)</b></p>	

**Calidad de la revisión sistemática y metanálisis de Zhang et al. (11) (Continuación)**

**Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

<p><b>1. Capacidad del estudio para minimizar sesgos</b> Escala: ++, +, ó -</p> <p><b>2. En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?</b></p>	<p>Sesgo de publicación ++.</p> <p>Cuando se localizaron publicaciones duplicadas, pacientes del mismo estudio a distintos tiempos, únicamente se incluyeron los datos más recientes.</p> <p>Se empleó el método gráfico del embudo invertido para detectar sesgos de publicación.</p> <p>Se especificaron las limitaciones del estudio: sesgos de los estudios observacionales, heterogeneidad entre ellos y limitaciones de metanálisis de estudios observacionales.</p>
<p><b>Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b></p>	
<p><b>1. ¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?</b></p>	<p>Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos de un solo brazo.</p>
<p><b>2. ¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación</b></p>	<p>Los valores de SG para los grupos de BED medio y medio alto fueron superiores que los correspondientes a los grupos de BED bajo o alto. Para SBRT, el intervalo de BED medio o medio alto (83,2-146 Gy) parece ser mas beneficioso y razonable para CPNM estadio I.</p>

**Calidad de la revisión sistemática y metanálisis de Grutters et al. (28)**

**Sección 1. VALIDEZ INTERNA**

<p><b>En una revisión sistemática adecuadamente realizada.</b></p>	<p>Los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuadamente.</li> <li>• Parcialmente.</li> <li>• No se cumple adecuadamente.</li> <li>• No indicado.</li> <li>• No aplicable.</li> </ul>
<p><b>1. ¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.</b></p>	<p>El objetivo fue realizar una comparación entre radioterapia con fotones (radioterapia convencional y SBRT), y terapia con partículas (protones y con iones de carbono).</p> <p>Población- CPNM estadio I.</p> <p>Intervención- terapias citadas.</p> <p>Comparación- no se indicó comparador.</p> <p>Resultados- supervivencia global y supervivencia específica del cáncer a los 2 y 5 años.</p> <p>Diseño- Estudios observacionales. Estudios de un solo brazo (de intervención no controlada).</p> <p>Se cumple adecuadamente.</p>
<p><b>2. ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?</b></p>	<p>Se empleó una revisión sistemática ya realizada y se actualizó hasta agosto de 2008 para identificar los estudios de radioterapia de partículas (protones y carbón ion).</p> <p>Para los estudios de radioterapia convencional y SBRT, se realizó una búsqueda: Bases de datos donde han realizado las búsquedas bibliográficas: cochrane library, pubmed y medline hasta agosto de 2008.</p> <p>Criterios de inclusión. Se incluyeron artículos en inglés o alemán y se incluía datos de supervivencia (específica de la enfermedad) a los dos o 5 años, para uno o más estadios de la enfermedad separadamente. Se incluyeron estudios con más de 20 pacientes.</p> <p>Se incluyeron estudios retrospectivos y prospectivos.</p> <p>Criterios de exclusión. De la revisión realizada de radioterapia convencional y SBRT se excluyeron las revisiones, los estudios de quimiorradiación, estudios de planificación y estudios de CPNM en estadio avanzado.</p> <p>Se incluyó un diagrama de flujo con el proceso de selección.</p> <p>Métodos de evaluación de la calidad.</p> <p>Proceso de selección de los estudios.</p> <p>En la extracción de los datos se recogieron: el año de publicación, diseño del estudio, tipo de tratamiento, tamaño muestral, dosis por fracción, número de fracciones, dosis total, tiempo global de tratamiento, población del estudio (edad, pacientes inoperables, tumores menores de 3 cm), y periodo de seguimiento. Se calculó la dosis biológica equivalente para tumores en fracciones de 2 Gy.</p> <p>Las tasas de supervivencia global y la específica de la enfermedad, a los dos y cinco años, se extrajeron. También los EA de grado 3/4; neumonitis, esofagitis, disnea irreversible y muertes relacionadas con el tratamiento (grado 5). Se gradaron según CTCAE v.3.</p> <p>La extracción de datos se realizó de modo independiente por dos investigadores. Si faltaron datos de los estudios se empleó una imputación múltiple de Rubin.</p> <p>Se cumple adecuadamente.</p>

<b>Calidad de la revisión sistemática y metanálisis de Grutters et al. (28) (Continuación)</b>	
<b>Sección 1. VALIDEZ INTERNA</b>	
<p><b>3. ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?</b></p>	<p>Se especificaron los términos empleados en la búsqueda. Se especificó la realización de una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes. No se indicó que se hubiera efectuado una búsqueda en registros de ECAs. Se cumple parcialmente.</p>
<p><b>4. ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.</b></p>	<p>No se evaluó la calidad de los estudios. Se indicó que no se localizaron ECAs. Se clasificaron los estudios según retrospectivos y prospectivos y se indicaron que todos eran estudios de un solo brazo. Se cumple parcialmente.</p>
<p><b>5. ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros.</b></p>	<p>Se realizó un metanálisis de estudios observacionales. Si había variación entre los estudios se empleó el modelo de efectos aleatorios para tener en cuenta la heterogeneidad. Se analizó la presencia de factores modificadores o fuentes de heterogeneidad entre los estudios (edad, porcentaje de tumores menores de 3 cm, de pacientes con tumor inoperable y periodo de seguimiento), incluyendo cada uno de éstos de forma aislada en el modelo de regresión. Aquel que tuvo diferencia significativa en el modelo de regresión se definió como efecto modificador. En el metanálisis final se corrigieron los efectos modificadores. Se realizaron metanálisis para obtener estimaciones agregadas de tasas de supervivencia global y específica a los dos y cinco años. No se realizó para los eventos adversos. Se empleó SPSS 15.0 y STATA 9. Se cumple adecuadamente.</p>

<b>Calidad de la revisión sistemática y metanálisis de Grutters et al. (28) (Continuación)</b>	
<b>Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>	
<b>1. Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: +, -, ó -</b>	Sesgo de Publicación: + +. Para dos publicaciones con los mismos pacientes, se incluyó únicamente la más reciente y de más calidad. Se especificaron las limitaciones del estudio: sesgos de los estudios observacionales, heterogeneidad entre ellos y limitaciones de metanálisis de estudios observacionales.
<b>2. En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?</b>	
<b>Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>	
<b>1. ¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?</b>	Estudios fase II y estudios observacionales. Estudios de un solo brazo.
<b>2. ¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.</b>	Se observan diferencias significativas entre SBRT y radioterapia convencional, a favor de SBRT, en la tasa de SG y la tasa SEC a los dos y a los cinco años. No se observan diferencias significativas entre SBRT y radioterapia basada en partículas (protones e iones de carbono).

<b>Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (9)</b>	
	<b>Descripción</b>
<b>Título y resumen</b>	Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado.
<b>Introducción</b>	Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento.
<b>Antecedentes</b>	2
<b>Métodos</b>	3 Criterios de selección de participantes: incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos).
<b>Participantes</b>	Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.
<b>Intervenciones</b>	4 Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ¿Quién administró la intervención? Instalaciones en las que se administró la intervención. Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran? Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad? Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos).
<b>Objetivos</b>	5 Objetivos específicos e hipótesis
<b>VARIABLES</b>	6 Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas. Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas.
<b>Tamaño muestral</b>	7 Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio

<b>Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (9) (Continuación)</b>	
<b>Método de asignación</b>	8 Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión (ejemplo: formación de bloques, estratificación, minimización). Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria (ejemplo: apareamiento)
<b>Enmascaramiento</b>	9 Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.
<b>Unidad de análisis</b>	10 Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención (ejemplo: individuo, grupo o comunidad). Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia (ejemplo: ajustando las estimaciones del error estándar mediante el efecto de diseño o utilizando análisis multivariante).
	<b>N</b>
<b>Métodos estadísticos</b>	11 Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
<b>Resultados</b>	Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama). Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio. Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio. Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas. Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento). Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada. Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos.
<b>Flujo de Participantes</b>	12
<b>Reclutamiento</b>	13 Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento.

<b>Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (9) (Continuación)</b>	
<b>Datos basales</b>	14 Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana.
<b>Datos basales, equivalencia</b>	15 Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales.
<b>Análisis cuantitativo</b>	16 Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible. Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo.
<b>Resultados y tendencias</b>	17 Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (effect size) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación. Inclusión de los resultados no modificados o negativos. Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan.
<b>Análisis secundarios</b>	18 Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio.
<b>Acontecimientos adversos</b>	19 Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza).
<b>Descripción</b>	
<b>Discusión</b>	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio.
<b>Interpretación</b>	20 Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos. Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas.
<b>Extrapolación</b>	21 Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto.
<b>Evidencias en conjunto</b>	22 Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

**Calidad de la revisión sistemática de Siva et al. (29)**

**Sección 1. VALIDEZ INTERNA**

<p><b>En una revisión sistemática adecuadamente realizada.</b></p>	<p>Los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuadamente.</li> <li>• Parcialmente.</li> <li>• No se cumple adecuadamente.</li> <li>• No indicado.</li> <li>• No aplicable.</li> </ul>
<p><b>1. ¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.</b></p>	<p>El objetivo del estudio fue valorar el uso de SBRT para el tratamiento de oligometástasis pulmonares en términos de supervivencia y de toxicidad.                  Pacientes- con metástasis pulmonares.                  Intervención- tratados con radiocirugía o radioablación o SBRT.                  Comparador- no se indicó.                  Resultados- SG, CL, perfil de toxicidad.                  Diseño- no se indicó. Estudios observacionales.                  La selección de artículos se limitó a aquellos publicados en inglés.                  Se cumple adecuadamente</p>
<p><b>2. ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?.</b></p>	<p>Bases de datos donde han realizado las búsquedas bibliográficas: Medline de 1990 hasta abril de 2009.                  Criterios de inclusión: apartado anterior.                  Criterios de exclusión. Idioma distinto del inglés.                  No se incluyó un diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos.                  Método de evaluación de la calidad. No se realizó. Se indicó si los estudios eran retrospectivos o prospectivos.                  Proceso de selección de los estudios.                  En los estudios seleccionados que evaluaban el tratamiento de pacientes con CPNM y metástasis en el mismo artículo, únicamente se consideraron los resultados correspondientes a metástasis.                  Se recogieron las características generales de cada estudio: características del tumor, técnica para el tratamiento y seguimiento.                  Se calculó BED<sub>v</sub>. Se extrajeron y/o calcularon las variables SG, CL. Los EA se gradaron según ICTCAE v. 2.0-3.0.                  También se calcularon valores medios ponderados para tasa de control local a los dos años, BED y tasa de supervivencia global a los dos años empleando la media de cada categoría con respecto a la contribución del número de pacientes en cada conjunto de datos.                  Se cumple adecuadamente.</p>
<p><b>3. ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?</b></p>	<p>Se especificaron los términos empleados en la búsqueda. No se especificó la realización de una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes.                  No se indicó que se hubiera efectuado una búsqueda en registros de ECAs.                  No se mostró el diagrama de flujo de la búsqueda con los resultados de los estudios incluidos en cada fase de la búsqueda.                  Se cumple parcialmente.</p>

Calidad de la revisión sistemática de Siva et al. (29) (Continuación)	
Sección 1. VALIDEZ INTERNA	
4. ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.	No se evaluó la calidad de los estudios. Se indicó que no se localizaron ECAs. Se clasificaron los estudios según retrospectivos y prospectivos y se indicaron que todos eran estudios de un solo brazo. Se cumple parcialmente.
5. ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros).	Se calcularon valores medios ponderados para tasa de control local a los dos años, BED y tasa de supervivencia global a los dos años empleando la media de cada categoría con respecto a la contribución del número de pacientes en cada conjunto de datos. Se cumple parcialmente.
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
1. Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: + +, +, ó -	Sesgo de publicación + +. Cuando se localizaron publicaciones duplicadas, pacientes del mismo estudio a distintos tiempos, únicamente se incluyeron los datos más recientes o más relevantes. Se especificaron las limitaciones del estudio: sesgos de los estudios observacionales.
2. En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	
1. ¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos de un solo brazo.
2. ¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	No hay suficiente evidencia para recomendar un tratamiento y dosificación óptima de SBRT para las metástasis pulmonares ya que se necesitan estudios prospectivos. Se han localizado diversos estudios observacionales en los que se muestran elevados valores de tasa de control local que podrían conllevar beneficios en la supervivencia de los pacientes que justificara el empleo de SBRT para pacientes con oligometástasis pulmonares.

<b>Declaración Strobe. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (10)</b>		
	<b>Número</b>	<b>Descripción</b>
<b>Título y resumen</b>	1	a. Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. b. Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
<b>Introducción</b>		
<b>Contexto/Fundamentos</b>	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.
<b>Objetivos</b>	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.
<b>Métodos</b>		
<b>Diseño del estudio</b>	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.
<b>Contexto</b>	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
<b>Participantes</b>	6	a. Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles b. Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.
<b>Variables</b>	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.
<b>Fuentes de datos/medidas</b>	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
<b>Sesgos</b>	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.
<b>Tamaño muestral</b>	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral.
<b>Variables cuantitativas</b>	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.
<b>Métodos estadísticos</b>	12	a. Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. b. Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones. c. Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data). d. Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles. e. Describa los análisis de sensibilidad.

<b>Declaración Strobe. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (10) (Continuación)</b>		
<b>Resultados</b>	<b>Número</b>	<b>Descripción</b>
<b>Participantes</b>	13*	<p>a. Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados.</p> <p>b. Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase.</p> <p>c. Considere el uso de un diagrama de flujo.</p>
<b>Datos descriptivos</b>	14*	<p>a. Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión</p> <p>b. Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés.</p> <p>c. Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total).</p>
<b>Datos de las variables de resultado</b>	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición.
<b>Resultados principales</b>	16	<p>a. Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.</p> <p>b. Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos.</p> <p>c. Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.</p>
<b>Otros análisis</b>	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).
<b>Discusión</b>		
<b>Resultados clave</b>	18	Resume los resultados principales de los objetivos del estudio.
<b>Limitaciones</b>	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.
<b>Interpretación</b>	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
<b>Generabilidad</b>	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
<b>Otra información</b>		
<b>Financiación</b>	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.

\* Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes.

## Anexo IV. Definiciones

- SG (supervivencia global): tiempo transcurrido desde la randomización hasta que se produce la muerte por cualquier causa.
- Tasa de Supervivencia Específica del Cáncer: Proporción de pacientes en un estudio o tratamiento que han sobrevivido una enfermedad específica durante un período de tiempo definido. Generalmente, el período de tiempo empieza en el momento del diagnóstico o el principio de un tratamiento y termina en el momento de la defunción. Los pacientes que murieron por alguna causa distinta a la causa en estudio no se incluyen en esta medición.
- Tasa de Control Local: Proporción de pacientes con ausencia de progresión de la enfermedad en el sitio de tratamiento primario. Incluye cualquier respuesta (remisión completa o parcial) o enfermedad estable.

## Anexo V. Estudios en desarrollo

En pacientes con CPNM estadio I o pacientes con oligometástasis pulmonares se han localizado, en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), los siguientes 24 estudios, de tratamiento únicamente con SBRT:

- Título oficial: Estudio internacional aleatorizado para comparar radioterapia estereotáxica con Cyberknife® con la resección quirúrgica en pacientes con CPNM estadio I (STARS). Estudio fase III. Actualmente se están reclutando pacientes. La variable principal es la tasa de supervivencia global a los tres años. Brazo experimental: tratamiento con radioterapia estereotáxica con Cyberknife®. Fraccionamiento empleado: para lesiones centrales 15 Gy x 4 fracciones y para lesiones periféricas 20 Gy x 3 fracciones. Comparador activo: cirugía (toracotomía). Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: diciembre 2017. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) identifier: NCT00840749 (41).
- Título oficial: Estudio clínico aleatorizado de cirugía vs. radiocirugía (radioterapia estereotáxica) en pacientes con estadio IA susceptibles de resección primaria (ROSEL). Estudio en fase III. Está finalizado con pobre reclutamiento. Realizado en VU university medical center Amsterdam. Variable principal: tasa de control local y regional. Brazo experimental tratamiento con SBRT con 3 fracciones de 20 Gy cada una o 5 fracciones de 12 Gy. Comparador activo: resección quirúrgica primaria. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: diciembre 2013. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) identifier: NCT00687986 (40).
- Título oficial: Estudio fase III de radioterapia altamente conformada hipofraccionada guiada por imagen (estereotáxica) vs. radioterapia fraccionada convencional en pacientes inoperables con CPNM estadio I de localización periférica (CHISEL). Variable principal: tiempo hasta el fracaso local. Brazo experimental: tratamiento con SBRT (Dosis total 54 Gy: 18 Gy x 3 fracciones). Brazo: comparador activo (Dosis total de 60-66 Gy administrada en 2 Gyx 30-33 fracciones). Se permite quimioterapia concomitante. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: noviembre 2012. Estado actual: aun no se están reclutando pacientes. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) identifier: NCT01014130 (43).
- Título oficial: Estudio fase III aleatorizado de resección sublobar (+/- Braquiterapia) vs. SBRT en pacientes de alto riesgo con CPNM estadio I. Variable principal tasa de supervivencia global a los 5 años.

El brazo comparador activo consiste en resección sublobar con o sin braquiterapia intraoperatoria con I 125. El brazo experimental consiste en el tratamiento con 3 fracciones de radioterapia en 2-8 días. Estado: actualmente está reclutando pacientes. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: julio 2014. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01336894 (42).

- Título oficial: SBRT para tumores torácicos. Realizado en la Universidad de Florida. Estudio de intervención no aleatorizado, abierto, de un solo grupo. Se evalúa la eficacia (status de la enfermedad) de SBRT con una dosis total de 48 o 60 Gy en pacientes con CPNM, metástasis torácicas o tumores pulmonares previamente irradiados. Estudio completado. No se han localizado publicaciones del estudio. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00632281.
- Título oficial: Estudio fase I/II de radioterapia estereotáxica fraccionada para pacientes no operables con CPNM o tumores pulmonares metastásicos. Estudio de intervención no aleatorizado. Variable principal: toxicidad limitante de la dosis. Se empleará un esquema de 12 Gy x 4 fracciones o 6 Gy x 10 fracciones. Estado: reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00351962.
- Título oficial: Estudio fase I/II multicéntrico de radioterapia estereotáxica fraccionada en pacientes inoperables con CPNM en estadio temprano. Variable principal: tasa de control local al año. Estado actual reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT 00888823.
- Título oficial: Estudio aleatorizado fase II de dos regímenes de SBRT para pacientes no operables con nódulos negativos, CPNM periférico. Pacientes en estadio I/II de CPNM. Brazo uno experimental: administración de una dosis de SBRT. Brazo dos experimental: administración de tres dosis de SBRT. Variable principal: incidencias de toxicidad para ambos brazos. Estado actual: reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00843726.
- Título oficial: Estudio fase II de SBRT para pacientes estadio I, estadio II electivo (pared torácica T3N0M0) o cáncer recurrente aislado periférico con CPNM. Estudio con tres brazos; cohorte uno de pacientes con estadio I CPNM, cohorte dos de pacientes con estadio II con CPNM (los mismos esquemas de tratamiento) y cohorte tres de pacientes con cáncer de pulmón recurrente aislado periférico. Los tres brazos tienen el mismo tratamiento de radioterapia; cohorte 1 y 2 tratamiento con SBRT; Dosis total 50 Gy (12,5 Gy x 4 fracciones) y cohorte 3 de tratamiento con SBRT; Dosis total 40 Gy (10 Gy x 4 fracciones).

Variable principal: supervivencia libre de progresión. Estado del estudio: reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00489008.

- Título oficial: Estudio fase II de radioterapia estereotáxica ablativa individualizada para tumores pulmonares. Estudio fase II de intervención no aleatorizado. Variable principal: tasa de control local con radioterapia estereotáxica individualizada. Pacientes con tumores primarios o metastásicos de pulmón. Estado actual reclutamiento de pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01463423.
- Título oficial: Estudio fase II aleatorizado que compara dos esquemas de SBRT en pacientes no operables con CPNM periférico en estadio I. Estudio en desarrollo (ha finalizado el reclutamiento de pacientes). Ensayo aleatorizado fase II que estudia los eventos adversos de dos regímenes de SBRT en pacientes no operables con CPNM periférico con estadio I. Variable principal: tasa al año de eventos adversos grado 3 o superiores probablemente relacionados con el tratamiento. Consta de dos brazos experimentales: brazo experimental de SBRT en una única fracción y brazo dos experimental de SBRT en múltiples fracciones, una vez al día durante 4 días. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00960999. RTOG 0915.
- Título oficial: Estudio fase II de SBRT para el tratamiento de pacientes operables con CPNM estadio I y II. Estudio en desarrollo (ha finalizado el reclutamiento de pacientes). Variable principal: tasa de control tumoral a los dos años. ClinicalTrials.gov identifier: NCT 00551369.
- Título oficial: Estudio fase II de SBRT empleando Tomoterapia para tumores de pulmón. Variable principal: tasa de respuesta. Dosis total 60 Gy (12 Gy x 5 fracciones) Estado actual: reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00832780.
- Título oficial: Evaluación prospectiva de los resultados del tratamiento de radiocirugía de pacientes con CPNM en estadio temprano. Variable principal: supervivencia libre de progresión local. Para tumores centrales se administra una dosis total de 48 Gy (12 Gy x 4 fracciones) Para tumores periféricos se administra una dosis total de 60 Gy (20 Gy x 3 fracciones) Estado actual: reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00643318.
- Título oficial: Evaluación de la precisión en el sistema de emisión de radiación de Cyberknife para tumores de pulmón no resecables. Estudio fase I/II. Variable principal: dosis máxima tolerada de radiación y eficacia (síntomatología y respuesta radiográfica). Pacientes con cáncer de pulmón primario y metastásico. Estado actual: desconocido. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00238602.

- Título oficial: Estudio fase I/II de SBRT; escalada de dosis en el tratamiento de pacientes inoperables con estadio I/II CPNM en la zona próxima al árbol bronquial. Variable principal de fase I: toxicidad aguda o crónica de grado 3 o superior relacionada con el tratamiento. Variable principal de fase II: tasa de control local. Esquemas de dosis: nivel A – 9 Gy x 5 fracciones, Nivel B – 10 Gy x 5 fracciones, Nivel C – 11 Gy x 5 fracciones y Nivel D – 12 Gy x 5 fracciones. Estado actual reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00591838.
- Título oficial: Estudio fase II de SBRT en pacientes con CPNM T1N0M0 (JCOG0403). Estado desconocido. Estudio de intervención no aleatorizado de un solo grupo. Variable principal: tasa de supervivencia global a los 3 años. Esquema de fraccionamiento de 12 Gy x 4 fracciones administradas en 4-8 días. Pacientes operables o inoperables. Realizado en Japón. ClinicalTrials.gov identifier: NCT 00238875.
- Título oficial: Estudio fase I/II de SBRT para pacientes no operables con tumores centrales en estadio temprano de CPNM. RTOG 0813. Estado: reclutando pacientes. Los pacientes recibirán 10 Gy x 5 fracciones. Si se detecta toxicidad se bajará la dosis a 9,5 Gy para los siguientes pacientes. Si no ha habido toxicidad la dosis de los siguientes pacientes será de 10,5 Gy x fracción. ClinicalTrials.gov identifier: NCT 01317056.
- Título oficial: Estudio fase I/II de SBRT para pacientes con estadio temprano de CPNM tumores centrales no operables. RTOG 0813. Estado: reclutando pacientes. Variable principal: dosis máxima tolerada de SBRT y toxicidad limitante de dosis. ClinicalTrials.gov identifier: NCT 0070269.
- Título oficial: Viabilidad y precisión de radiocirugía hipofraccionada con Cyberknife® para el tratamiento curativo de pacientes con CPNM. Estudio fase I. Variable principal: dosis máxima tolerada de radiocirugía estereotáxica en pacientes inoperables con estadio I/II CPNM. Estado actual: reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT 00852644.
- Título oficial: Estudio fase I/II de SBRT en pacientes con CPNM estadio I no reseccable. Variable principal: dosis máxima a administrar (en tres fracciones) Estado actual: activo pero no reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00246181.
- Título oficial: Estudio fase II de SBRT tras una primera línea de quimioterapia para pacientes con CPNM metastásico. Pacientes con lesiones de pulmón, hígado, adrenales y espinales. Estado actual reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01185639.

- Título oficial: Radioterapia estereotáxica ablativa para el tratamiento de tumores oligometastásicos (SABR-COMET): Estudio fase II aleatorizado. Brazo estandar: comparador activo de radioterapia paliativa. Brazo de tratamiento: radioterapia estereotáxica ablativa (está contemplada también la quimioterapia) para metástasis cerebrales, pulmonares, hepáticas u óseas. Estado actual reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01446744.
- Título oficial: Estudio fase II del tratamiento con intención curativa de pacientes con presentación inicial de enfermedad oligometastásica. Lesiones pulmonares, adrenales, hepáticas, cerebrales y óseas. Estado actual reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01345539.
- Título oficial: Estudio fase II de radiocirugía estereotáxica para pacientes con oligometástasis recurrentes. Lesiones pulmonares, adrenales, hepáticas, cerebrales y óseas. Estado actual reclutando pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01345552.

## Anexo VI. Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón

Novedades en la séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón (73)	
Componente de la clasificación	Novedades introducidas
<b>T</b>	<p>T1 se subclasifica en:            T1a: tumor <math>\leq 2</math> cm.            T1b: tumor <math>&gt; 2</math> cm y <math>\leq 3</math> cm.</p> <p>T2 se subclasifica en:            T2a: tumor <math>&gt; 3</math> cm y <math>\leq 5</math> cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero <math>\leq 5</math> cm).            T2b: tumor <math>&gt; 5</math> cm y <math>\leq 7</math> cm.</p> <p>T2 <math>&gt; 7</math> cm se reclasifica como T3.</p> <p>T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3.</p> <p>M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario se reclasifica como T4.</p> <p>T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a.</p>
<b>N</b>	Sin cambios.
<b>M</b>	<p>M1 se subclasifica en:            M1a: nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno.            M1b: metástasis distantes.</p>

Elementos TNM incluidos en los estadios (73)			
Estadio	Descriptor T	Descriptor N	Descriptor M
Ia	T1a,b	N0	M0
Ib	T2a,b	N0	M0
IIa	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIb	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,1	M0
IIIb	T4	N2	M0
	T1-4	N3	M0
IV	T cualquiera	N cualquiera	M1a,b

## Anexo VII. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de eficiencia

Guía adaptada del cuestionario proporcionado por CASPe para evaluaciones económicas					
Items	Puri et al. 2012 (46)	Lanni et al. 2011 (23)	Sher et al. 2011 (47)	Grueter et al. 2010 (48)	
<b>A. Validez preguntas de eliminación</b>	1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	Sí	Sí	Sí	Sí
	2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	Sí	Sí	Sí	Sí
	3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>B. Evaluación costes y consecuencias</b>	4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	Sí	Sí	Sí	Sí
	5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	Sí	Sí	Sí	Sí
	6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿Y a los efectos?	No	No	Sí	Sí
<b>C. Resultados</b>	7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	Coste/AVG	Costes	Coste/AVAC	Coste/AVAC
	8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	Sí	No	Sí	Sí
<b>D. ¿Ayudan los resultados?</b>	9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	Sí	Sí	Sí	Sí
	10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	No	No	No	No
	11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	Sí	Sí	Sí	Sí



