

Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma

Revisión sistemática

Informe de síntesis de tecnología emergente

Tumor treating fields therapy (TTF) for glioblastoma. A Systematic Review of the Literature. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma

Revisión sistemática

Informe de síntesis de tecnología emergente

Tumor treating fields therapy (TTF) for glioblastoma. A Systematic Review of the Literature. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Calzón Fernández, Silvia

Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma. Silvia Calzón Fernández y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

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

1. Glioblastoma / radioterapia 2. Terapia de estimulación eléctrica / métodos I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autoras: Silvia Calzón Fernández y Aurora Llanos Méndez.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud, de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación , s/nº - Edificio Arena 1
41020- Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-12-1

NIPO: 680-13-068-9

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

Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma

Revisión sistemática

Informe de síntesis de tecnología emergente

Tumor treating fields therapy (TTF) for glioblastoma. A Systematic Review of the Literature. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de Interés

Las autoras 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 las aportaciones del Dr. D. Javier Márquez Rivas, *Jefe de Servicio de Neurocirugía. Hospitales Virgen Macarena y Virgen del Rocío (Sevilla)*

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.....	8
Puntos clave.....	9
Key points	11
Descripción de la tecnología.....	13
Características clínicas	19
Justificación	23
Objetivos	25
Metodología	27
Tipo de estudio	27
Búsqueda.....	27
Criterios de selección de los artículos recuperados.....	28
Criterios de inclusión.....	28
Criterios de exclusión.....	28
Extracción de los datos	28
Resultados	31
Resultado de la búsqueda	31
Descripción y calidad de los artículos	31
Principales resultados	41
Riegos y seguridad.....	43
Estudios en marcha.....	47
Aspectos económicos	49
Discusión	51
Referencias	55
Anexos.	61
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	61
Anexo 2. Selección de artículos originales. Diagrama de flujo	63

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Valoración de riesgo de sesgos detectados en el ECA en base a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane.....	36
Tabla 2. Principales resultados en términos de supervivencia en los estudios analizados.	43
Tabla 3. Listado de los 10 eventos adversos más frecuentes en cada uno de los grupos investigados.	44
Tabla 4. Comparativa de eventos adversos registrados con diferencias significativas entre grupo intervención tratado con TTF (GI) y grupo control tratado con quimioterapia estándar (GC).	45

Puntos clave

- La terapia de campo de tumores (TTF) se basa en un dispositivo no invasivo que mediante la generación de campos eléctricos inhibe la replicación de células cancerosas. Ha sido autorizado para su empleo en pacientes con glioblastoma (GBM).
- La escasa supervivencia, el fatal pronóstico y las limitaciones del manejo terapéutico del GBM, justifican la necesidad de evaluar la efectividad y seguridad de nuevos tratamientos que puedan mejorar este horizonte.
- Se realizó una revisión sistemática de la literatura, recuperando dos informes de síntesis de evidencia (ECRI, HealthPACT), un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de calidad aceptable, un estudio cuasiexperimental y una serie de casos. En todos los estudios las comparaciones se realizaron frente al tratamiento quimioterápico.
- Los resultados referidos a efectividad en el ECA, no mostraron diferencias estadísticas entre los grupos intervención y control en cuanto a supervivencia global (mediana de 6,3 vs. 6,4 meses), porcentaje de supervivencia tras un año (21,9% vs. 22,1%), supervivencia libre de progresión (mediana de 2,2 vs. 2,1 meses), porcentaje de supervivencia libre de progresión a los 6 meses (21,4% vs. 15,1%) ni porcentaje de respuesta radiológica (14% vs. 9,6%). Los resultados sobre calidad de vida se limitaron a un escaso número de pacientes.
- Los resultados referidos a seguridad en el ECA recogen una menor frecuencia de eventos gastrointestinales y hematológicos frente a quimioterapia, y una mayor asociación a dermatitis local.
- La serie de casos y el estudio cuasiexperimental presentaron resultados más favorables en supervivencia global (mediana de 62,2 semanas en casos recurrentes y 39 meses en GBM de nuevo diagnóstico) y supervivencia libre de progresión (mediana de 26,1 semanas en recurrentes y 155 semanas en nuevo diagnóstico), aunque deberían considerarse con cautela por el diseño de los estudios.

Key points

- Tumor treating fields therapy (TTF) is based on a non-invasive device that uses electric fields that disrupt the rapid cell division exhibited by cancer cells. It has been approved for the treatment of glioblastoma.
- Low survival rates, fatal prognosis and therapeutic management limitations of glioblastoma, justify the need to evaluate the effectiveness and safety of new treatments that can improve this horizon.
- A systematic review of the literature recovered two emerging technology briefings, a good quality clinical trial (RCT), a quasi-experimental study and a case-serie. The outcome of the studies were always compared to patients who received chemotherapy.
- The outcomes of the RCT showed no statistical difference between the intervention and control groups in terms of overall survival (median 6.3 vs. 6.4 months), 1-year survival rate (21.9% vs. 22.1%), progression-free survival (median 2.2 vs. 2.1 months), percentage of patients alive and progression-free at 6 months (21.4% vs. 15.1%) or in percentage radiological response (14% vs. 9.6%). The outcomes on quality of life were limited to a small number of patients.
- The RCT reported that there were significantly more gastrointestinal and haematological adverse events in the chemotherapy group than in the TTF group. However TTF therapy was associated with a higher rate of rashes due to electrodes.
- The case serie and the quasi-experimental study showed more favorable results in overall survival (median 62.2 weeks in recurrent cases and 39 months in newly diagnosed glioblastoma) and progression-free survival (median 26.1 weeks in recurrent and 155 weeks in newly diagnosed). These outcomes should be considered with caution due to the design of the studies.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Terapia de campo de tumores, en inglés *Tumor treating fields* (TTF o TTFields). Comercialmente disponible con el nombre NovoTTF-100A™ System (Novocure, Ltd., Jersey, United Kingdom).

Descripción de la tecnología

Se trata de un dispositivo portátil de tratamiento no invasivo basado en la generación de campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia y baja intensidad. El mecanismo de acción se sustenta en que los campos eléctricos generados inhiben la replicación de las células cancerosas, impidiendo la formación adecuada del huso mitótico durante la anafase y causando dislocación intracelular de macromoléculas y orgánulos durante la telofase tardía. Ambos procesos son específicos para las células en división y conducen a la apoptosis. Debido a que la mayoría de las células normales cerebrales proliferan muy lentamente, se ven teóricamente poco afectadas por este proceso¹.

El dispositivo Novo TTF-100A, es utilizado de forma continua por el paciente, por lo que debe transportarlo en un bolso o mochila durante sus actividades diarias. Así puede recibir esta terapia de forma ambulatoria (entre 20 a 24 horas al día según recomendaciones de la empresa) durante la duración del tratamiento, que se prolonga desde cuatro semanas hasta varios meses. Para su aplicación, se colocan cuatro matrices o *arrays de* electrodos en el cuero cabelludo del paciente, previamente rasurado, de acuerdo con la ubicación del tumor. Estas *arrays* quedan conectadas al dispositivo. El paciente (o su cuidador) debe rasurar el cuero cabelludo y sustituir los *arrays* una o dos veces por semana (cada cuatro a siete días), además de aprender cómo cambiar y recargar las baterías agotadas y conectarse a una fuente de alimentación externa. La capacitación del paciente en el manejo del sistema la realiza personal sanitario que previamente ha completado un curso de formación impartido por el fabricante del dispositivo (NovoCure). Por su parte, el curso de capacitación del personal sanitario incluye una parte teórica (física y mecanismos de acción, datos preclínicos, datos clínicos en el glioblastoma multiforme (GBM) recurrente, partes del sistema, inicio del tratamiento,

uso en el hogar del paciente, etc), una demostración y una práctica del montaje del sistema².

El sistema Novo TTF-100A se compone de los siguientes elementos¹:

- **Generador de campos eléctricos:** dispositivo que genera campos eléctricos de frecuencia intermedia (200 KHz) y baja intensidad (1 V/cm). Está conectado a dos conjuntos de electrodos que operan de forma secuencial.
- **Electrodos:** dos conjuntos de electrodos que quedan conectados al generador de campos eléctricos. Cada conjunto incluye dos matrices, cada una con 9 electrodos individuales y 8 termistores (sensores de temperatura de un material semiconductor, que presentan un gran cambio en la resistencia ante pequeños cambios de temperatura). Cada electrodo entrega una corriente máxima de 50 mA RMS/cm² por área de superficie de electrodo. El área de superficie total de electrodos es 28,3 cm² por *array*. El funcionamiento en estas condiciones dificulta que se produzca un calentamiento significativo. Como control de seguridad adicional, la temperatura de los electrodos se controla mediante los termistores, de forma que cuando supera los 41°C apagan el dispositivo automáticamente. Para asegurar el contacto eléctrico entre electrodo y piel se utiliza un gel conductor. Los electrodos, que se adhieren a la piel mediante parches adhesivos, se suministran estériles y desechables (para usos de hasta una semana, según las recomendaciones del fabricante).
- **Componentes adicionales:** el dispositivo puede conectarse a una fuente de alimentación (24V ± 2V) a través de un conector de alimentación situado en el panel frontal. De forma alternativa puede utilizarse una batería recargable externa (33V ± 2V). Las baterías se recargan con un cargador específico, cuando no están conectadas al dispositivo. La conexión entre la batería y el dispositivo se realiza a través de un conector específico en el panel frontal del dispositivo.

Estado de desarrollo de la tecnología

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos autorizó en 2011 la comercialización y uso del sistema Novo TTF-100A para el tratamiento, en régimen de monoterapia, del GBM recurrente.

En Europa, el sistema NovoTTF-100A recibió la marca CE (*Conformité Européene*) para el tratamiento del GBM tanto recurrente como de nuevo diagnóstico, estando disponible comercialmente desde el último trimestre de 2009³.

Difusión

Según los datos facilitados por el fabricante, en octubre de 2012 el sistema NovoTTF-100A era utilizado en 39 centros sanitarios de Estados Unidos en el tratamiento del GBM recurrente⁴.

En cuanto a número de pacientes que han recibido este tratamiento, se estima que en el ámbito mundial, en junio de 2012, la cifra aproximada era de 300 pacientes³.

No se tiene conocimiento de su uso dentro del Sistema Nacional de Salud.

Tecnologías alternativas

Terapias estándar

Las principales terapias utilizadas en el tratamiento del GBM incluyen:

1. **Cirugía:** debe considerarse en el tratamiento inicial del GBM siempre que sea posible⁵. El objetivo de la misma es realizar la máxima resección tumoral así como preservar o restaurar la función neurológica. Estudios recientes han demostrado que la resección macroscópicamente completa (*gross total resection*) mejora la supervivencia global, no obstante, cuando ésta no es posible, también las resecciones subtotales podrían proporcionar beneficios en supervivencia⁶.
2. **Radioterapia:** es el tratamiento complementario con mayor evidencia sobre su efectividad hasta el momento, produciendo un aumento de la supervivencia mediana desde tres a cuatro meses hasta diez meses⁷. Entre sus distintas modalidades se encuentran: radioterapia de haz externo convencional, radioterapia de intensidad modulada, radioterapia estereotáctica y diferentes tipos de braquiterapia⁶.

3. **Quimioterapia:**

- **Sistémica:** se emplea con un único agente o combinando varios. Entre los agentes empleados a nivel sistémico se encuentran irinotecan, CCBU/CCNU (nitrosiureas), temozolamida (TMZ), PCV (procarbazina, CCNU y vincristina), ciclofosfamida y agentes basados en platino². La TMZ en combinación con radioterapia tras una resección lo más completa posible se ha convertido rápidamente en el tratamiento estándar para el GBM en contextos de enfermedades primarias o recurrentes⁷. Hasta su aparición, el papel de la quimioterapia en el tratamiento del GBM había sido controvertido⁸.
- **Local:** con una indicación fundamental en casos con resección macroscópicamente completas, puede valorarse el empleo de quimioterapia intratumoral, a través de implantes de carmustina (Gliadel®)⁹. Estas obleas biodegradables de carmustina se colocan en el lugar de la resección quirúrgica tras la resección del tumor, momento en el que comienza la liberación de agente quimioterápico que se prolonga varias semanas⁶.

4. **Glucocorticoides:** ejercen una función importante en la reducción del edema peritumoral y pueden producir una mejoría notable en los síntomas neurológicos y en la supervivencia por sí mismos¹⁰.

Perspectivas futuras en el tratamiento del GBM

Ninguna de las modalidades de tratamiento descritas anteriormente se consideran curativas, siendo su objetivo mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia¹¹. Dado el pronóstico ominoso de la enfermedad, con una supervivencia en los mejores casos no más allá de los 24 meses, es lógico que se desarrollen distintas líneas de investigación que traten de identificar nuevos tratamientos que permitan una mejora en los resultados. Entre ellas, podemos citar las siguientes:

- **Regímenes alternativos de TMZ:** se investigan nuevas pautas de administración de TMZ tanto en el GBM de reciente diagnóstico como en los casos recurrentes⁶.
- **Nuevas formas de administración local de los agentes quimioterápicos:** un reto importante en el tratamiento de la

enfermedad del sistema nervioso central (SNC) sigue siendo el de mejorar la capacidad de los agentes terapéuticos para atravesar la barrera hematoencefálica y difundir a través de las vías axonales de progresión de la enfermedad. En esta línea, la *convention-enhanced delivery* (CED) es un método de infusión de agentes quimioterápicos directamente en el parénquima del SNC a través de catéteres que utilizan bombas de microinfusión⁶.

- **Inmunoterapia activa:** dado que los agentes quimioterápicos están limitados por su falta de especificidad y el daño causante al tejido sano, una línea en desarrollo es la de las vacunas terapéuticas, diseñadas para curar una enfermedad ya existente o evitar una recaída, y que tienen el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria específica frente a las células cancerígenas. Para inducir la respuesta inmunitaria es necesario encontrar una partícula (antígeno) que sólo aparezca en las células tumorales o bien que aparezca en mayor cantidad en comparación a las células normales (sobrexpresión). El receptor del factor de crecimiento epidérmico variante III (ECFRvIII) es un marcador específico de la superficie celular tumoral, que no se encuentra en el tejido normal y que se expresa aproximadamente en un tercio de los GBM¹². Su uso como vacuna terapéutica está en la actualidad en fase III de investigación. Otras investigaciones para la inducción de respuesta inmune específica incluyen el empleo de vacunas basadas en células dendríticas autólogas⁶.
- **Terapias creadas por ingeniería genética:** existen diferentes líneas de investigación entre las que se incluyen el empleo de timidita kinasa del herpes virus tipo I y ganciclovir, así como, en fases menos avanzadas, compuestos como el Toca 511 (un vector retroviral de replicación) o el Toca FC (comprimido de liberación prolongada que contiene flucitosina⁶.
- **Agentes antiangiogénicos:** la FDA autorizó en 2009 el uso de bevacizumab (Avastin[®]) en el tratamiento del GBM. Desde esa fecha, en Estados Unidos este agente se utiliza en la mayoría de los pacientes con GBM recurrente². En Europa, la autorización de la Agencia Europea del Medicamento, no recoge el GBM entre sus indicaciones¹³ aunque hay ensayos en marcha y experiencia creciente como tratamiento compasivo. Posteriormente, se han ido desarrollando investigaciones que incluyen otros agentes antiangiogénicos como: cediranib, cilengitide, lenalidomida, vandetanib⁶, sorafenib, pazopanib o sunitinib¹⁴.

- **Inhibidores de la mTOR:** la mTOR es una proteína quinasa serina/treonina que regula el crecimiento, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celulares. La aplicación en el tratamiento del GBM de fármacos inhibidores de la mTOR, como sirolimus, temsirolimus y everolimus, está siendo investigada por su efecto antiproliferativo⁶.
- **Inhibidores de la Poly (adenosina difosfato-ribosa) Polimerasa-1 (PARP-1):** se ha sugerido que los inhibidores de la PARP-1 aumentan la sensibilidad a la radiación ionizante. En esta línea de investigación se incluyen fármacos como veliparib (ABT-888), olaparib (AZD2281), iniparib (BSI-201) y MK-4827⁶.
- **Toxinas:** existen diversas líneas de investigación actualmente en desarrollo como el Cintredekin besudotox (consistente en la unión de exotoxinas modificadas de *Pseudomonas* (PE38QQR) con interleukina 13), que han sido empleadas como terapia local, si bien su toxicidad unida al escaso resultado en términos de supervivencia no resultan alentadoras. Otra de estas nuevas terapias emplea la toxina de difteria conjugada junto a otros elementos como un anticuerpo del receptor de la transferrina y la clorotoxina (CTX), neurotoxina derivada del veneno de un tipo de escorpión (*Leiurus quinquestriatus*). La FDA ha autorizado en estudios clínicos el uso de una forma sintética de CTX (TM-601). Puede administrarse de forma local o sistémica y en las investigaciones desarrolladas hasta el momento, fase I y II, parece ofrecer posibilidades de futuro tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del GBM¹⁵.
- **Hipertermia:** algunos modelos *in vivo* e *in vitro* sugieren que la aplicación de hipertermia mediante nanopartículas magnéticas es segura y podría ser un tratamiento prometedor en los pacientes con astrocitoma¹⁶.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Terapéutica.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatorio.

Indicaciones

La indicación autorizada por la FDA es el tratamiento de pacientes a partir de 22 años de edad, con confirmación histológica de GBM y confirmación histológica o radiológica de recurrencia en el espacio supratentorial, tras haber recibido quimioterapia. El uso autorizado es en régimen de monoterapia, como alternativa a la terapia médica estándar, una vez que se han agotado las opciones quirúrgicas y de radioterapia.

En Europa y Suiza, el sistema NovoTTF-100A está destinado al tratamiento de pacientes mayores de 18 años con GBM recurrente después de tratamiento mediante cirugía, radioterapia y TMZ, debiéndose iniciar al menos 4 semanas después de la finalización de los mismos. También está indicado en el tratamiento de pacientes con GBM de reciente diagnóstico, después de la cirugía y radioterapia más TMZ adyuvante, y de forma concomitante a la administración de TMZ de mantenimiento, pudiéndose continuar su uso tras la interrupción del tratamiento con este fármaco².

Los GBM constituyen la forma más común de tumor cerebral maligno primario en adultos, suponiendo aproximadamente el 16% de todos los tumores del SNC¹⁷. Dentro de la clasificación de los gliomas la Organización Mundial de la Salud (OMS), el GBM se ubica en el grado IV de los astrocitomas, siendo el tipo más letal de estos tumores¹⁸. El 60% de los casos se clasifican como primarios, tendiendo a ocurrir en mayores de 55 años, mientras que los secundarios son más frecuentes hasta los 45 años de edad¹⁹.

Aunque existe dificultad en la propia consideración de “recurrencia” debido a la falta de una definición uniforme y la naturaleza heterogénea de la enfermedad²⁰, El GBM es una lesión que, efectivamente, se caracteriza

por la recurrencia, entendida como la progresión de la enfermedad pese al tratamiento. Salvo excepciones, prácticamente todos los pacientes con diagnóstico de GBM recurrirán después de una mediana de supervivencia de 32 a 36 semanas.

Hasta el momento, y debido a las dificultades para evaluar la respuesta, los ensayos clínicos de tumores cerebrales generalmente tienen como objetivo principal valorar la supervivencia libre de progresión (su mediana, o la supervivencia libre de progresión a los 6 meses) en vez de la tasa de respuestas. Por ello, la definición de progresión es la parte más importante de cualquier tipo de criterio de evaluación de la respuesta en tumores cerebrales²¹.

A la hora de definir la progresión de la enfermedad los criterios más utilizados en neuro oncología han sido los propuestos por McDonald²², si bien en los últimos años, tras la introducción de fármacos antiangiogénicos y el desarrollo de nuevas técnicas radiológicas, se está generalizado el uso nuevos criterios propuestos por el *Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group* (Criterios RANO). En ambas escalas se clasifica la respuesta al tratamiento del paciente en 4 posibles categorías (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión), especificándose los criterios que debe cumplirse en cada una de ellas. Los criterios de MacDonalld se basan en el cálculo del producto de dos diámetros perpendiculares en cada una de las lesiones captadoras y la suma posterior de estos valores. Sobre la base de la reducción o incremento de estas sumas se establecen las distintas categorías, en combinación con criterios clínicos que se basan en la mejoría, estabilidad o deterioro clínico y las dosis de esteroides administradas. Los criterios del RANO utilizan el mismo método de cálculo de diámetro en las lesiones captadoras, pero consideran también la progresión de lesiones que no captan contraste. Los criterios clínicos incorporados (basados también en la mejoría/estabilidad/deterioro clínico y dosis de corticoides), se dejan a criterio del médico responsable del paciente, pero consideran el deterioro clínico en base a reducciones de la puntuación obtenida en la escala de Karnofsky (KPS) o la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)²¹.

Es importante considerar en el diagnóstico diferencial la “pseudoprogresión de la enfermedad” y que consiste en una falsa progresión radiológica, reversible, que se presenta en el 20-30% de los casos y ocurre de 1-3 meses tras el tratamiento concomitante²³.

Número de pacientes

La incidencia de GBM en Estados Unidos y la mayor parte de los países europeos se sitúa en 2-3 casos nuevos anuales/100.000 habitantes²⁴. Aunque en España no existen datos globales de incidencia de GBM, es conocido que la incidencia de tumores cerebrales primarios se sitúa en torno a 5,3 por 100.000 habitantes/año²⁵. El pico de aparición del GBM se sitúa desde la quinta hasta la séptima década de la vida, siendo más frecuente en el sexo masculino, en una proporción 3:1²⁶.

La mediana de supervivencia en series internacionales y nacionales es menor de 12 meses y la supervivencia a los 5 años es inferior al 5%^{27,28}.

En la supervivencia y morbilidad debe tenerse en cuenta que además de la agresividad biológica de estos tumores, las estrategias terapéuticas también se relacionan con la aparición de eventos adversos. La radioterapia puede asociarse con efectos agudos (somnolencia, náuseas, vómitos y empeoramiento de signos focales), subagudos (encefalopatía) y tardíos (necrosis focal)²⁹. De la misma forma, el uso de TMZ, se relaciona con la aparición de reacciones adversas que incluyen trastornos de la sangre y sistema linfático, alteraciones del metabolismo y trastornos psiquiátricos, entre otras³⁰.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

En el ámbito del tratamiento de los tumores sólidos, fue autorizada en 2011 por la FDA una nueva tecnología denominada TTF. Concretamente la indicación autorizada para este dispositivo fue el tratamiento de pacientes adultos con confirmación diagnóstica de GBM recurrente.

La escasa supervivencia y fatal pronóstico asociado al GBM, junto a las limitaciones en el armamento terapéutico, ponen el foco en la necesidad de evaluar nuevos tratamientos que, *per se* o en combinación con los ya existentes, contribuyan a la obtención de mejores resultados clínicos y de calidad de vida de estos pacientes. Más teniendo en cuenta que, en el caso de la TTF, se trata de una técnica no invasiva. Por otro lado, debe considerarse la potencial aplicabilidad de esta terapia, no sólo a los GBM primarios, sino a otro tipo de tumores sólidos susceptibles de ser controlados de forma local mediante este mecanismo.

Por todo ello, se hace necesario evaluar la efectividad y seguridad de este dispositivo en base a la mejor evidencia disponible.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es efectiva y segura la terapia de campo de tumores en el tratamiento del GBM?

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad y seguridad de la TTF en términos de supervivencia, calidad de vida y posibles reacciones adversas asociadas.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA³¹. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochraneⁱ. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por NICEⁱⁱ.

Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta octubre de 2012: MedLine, Embase, *Web of Science* y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la FDA y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.govⁱⁱⁱ. Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials*^{iv} y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la OMS^v.

ⁱ Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [Acceso Octubre 2012]. URL: www.cochrane-handbook.org

ⁱⁱ National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2006) 'The guidelines manual'. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. URL: www.nice.org.uk

ⁱⁱⁱ <http://clinicaltrial.gov/>

^{iv} <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

^v <http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA, *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y la industria que desarrolla la tecnología evaluada (Novocure™), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad³² y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)³³.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: pacientes afectados por GBM.
- Intervención: terapia de campo de tumores.
- Resultados: estudios que presenten resultados de efectividad, en medidas de supervivencia y/o progresión de la enfermedad y/o calidad de vida, así como resultados en términos de seguridad.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: editoriales, revisiones narrativas, artículos de opinión.
- Artículos publicados sólo como comunicaciones a congresos o informes de reuniones.
- Estudios realizados en animales o *ex vivo* o *in vitro*.
- Ensayos clínicos aleatorizados en fase I.

Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por un solo revisor. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables

específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como la supervivencia o evolución de la enfermedad, indicadores de calidad de vida, así como la frecuencia y severidad de reacciones adversas para la evaluación de la seguridad.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos referenciales Medline, Embase y *Web of Science*, se recuperaron 446 referencias bibliográficas. Después de eliminar las 51 referencias duplicadas, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 22 artículos a texto completo, 19 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación, quedando para su análisis 3 artículos originales (Anexo 2).

En la revisión realizada del resto de las fuentes mencionadas se recuperaron 3^{2,3,34} referencias bibliográficas que se incluyeron en la revisión y varios artículos de interés que se utilizaron en la introducción y discusión.

Descripción y calidad de los artículos

De los 6 documentos seleccionados, 2 fueron informes de síntesis^{2,34}, un informe sobre seguridad y eficacia de la FDA³, un ensayo clínico³⁵, una serie de casos³⁶ y un estudio con control histórico y concurrente³⁷.

Los informes de síntesis fueron elaborados por el Instituto ECRI² y la agencia *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical*³⁴.

Informes de síntesis

El informe del Instituto ECRI² fue publicado en julio de 2012. Para su elaboración se desarrolló una búsqueda sistemática en el mes de mayo de 2012, consultando las bases referenciales Medline, Embase, Cochrane Library y PubMed, sin límite temporal hasta mayo de 2012, y complementándola con una búsqueda secundaria y de literatura gris. La estrategia de búsqueda realizada, descrita en el informe, se focalizó en la identificación de estudios clínicos que abordaran el uso de TTF en el GBM recurrente y que cumplieran los criterios de inclusión que definieron al efecto. Incluyó la revisión dos estudios^{35,36}, ambos recogidos en la presente revisión sistemática. El primero de ellos, se trató de un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)³⁵ que sirvió de base para la aprobación por

parte de la FDA de esta tecnología, por lo que además se revisó el correspondiente resumen de efectividad y eficacia de la FDA³ que ofrecía datos originales del citado estudio. En segundo lugar, incluyó una serie de 10 casos³⁶. Los autores del informe ECRI no pudieron emitir conclusiones sobre la efectividad del TTF debido a la baja calidad del único ECA recuperado.

Por otra parte, el *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical* a través del *Health Policy Advisory Committee on Technology* (HealthPACT)³⁴, en base a un informe preliminar de 2009, que incluyó inicialmente 3 estudios³⁶⁻³⁸, realizó en mayo de 2012 una segunda revisión, incluyendo en la misma el ECA que sirvió para la autorización por la FDA³. Concluyeron que no existían datos suficientes ni definitivos sobre la efectividad y seguridad de la TTF frente a quimioterapia. La estrategia de búsqueda, las fuentes bibliográficas, el límite temporal y los criterios de inclusión de los estudios a evaluar no fueron detallados por el HealthPACT en ninguno de los dos informes.

Artículos originales

Ensayo clínico aleatorizado

Stupp *et al.*³⁵ realizaron un ECA que sirvió de base para la aprobación de esta tecnología por parte de la FDA. Este ensayo clínico se publicó como artículo original y como documento de efectividad y seguridad para la FDA³, también recuperado en la presente revisión por aportar datos complementarios a los de la publicación mencionada. El estudio fue financiado por Novocure Ltd. (empresa fabricante del dispositivo).

El objetivo de este estudio era evaluar la seguridad y efectividad de NovoTTF-100A en el tratamiento del GBM recurrente. Fue diseñado como un estudio de superioridad, que partía de la hipótesis de que esta nueva tecnología podría incrementar la supervivencia global de este tipo de pacientes en comparación con el tratamiento quimioterápico.

Descripción de la población

El ECA, de fase III, tuvo carácter multicéntrico, con la participación de 28 centros sanitarios de Estados Unidos, Europa e Israel, y se desarrolló entre septiembre de 2006 y mayo de 2009. Se incluyeron un total de 237 pacientes (120 correspondientes al grupo de intervención y 117, al grupo control).

Los pacientes, de los cuales eran mujeres un 30,37%, tenían una edad media de 54 años (rango 24-80), una mediana de índice de Karnofsky^{vi} de 80 (rango 50-100), confirmación histológica de GBM (astrocitoma grado IV, según la clasificación de la OMS) y confirmación radiológica de progresión de la enfermedad en base a los criterios de Macdonald (con distintos números de recurrencias). Todos los participantes habían sido tratados previamente con radioterapia y la localización del tumor era supratentorial. Fueron excluidos los pacientes portadores de dispositivos médicos electrónicos, como marcapasos, y aquellos que no tenían una función hematológica, renal y hepática adecuada (neutrófilos $\geq 1.000/\text{mm}^3$; hemoglobina $>10\text{g/L}$; plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 1,7\text{ mg/dL}$, bilirrubina en valores normales e indicadores de función hepática menos de 3 veces por encima del límite normal).

Descripción de la intervención

Grupo intervención

Aplicación de la terapia TTF en régimen de monoterapia, mediante el sistema de electrodos descrito con anterioridad, generando campos eléctricos de 200 kHz en dos direcciones perpendiculares (operando de forma secuencial) y con una intensidad de 0,7 V/cm. La terapia se aplicó de forma continuada, permitiéndose la interrupción durante períodos de una hora un par de veces al día y de 2-3 días cada 4 semanas. La duración mínima del tratamiento era de 4 semanas³⁵.

Previamente al inicio del tratamiento, los pacientes eran hospitalizados durante 24 horas, realizándose los estudios clínicos basales e iniciándose la terapia bajo supervisión médica. Durante este período se entrenaba al paciente y/o cuidadores en el manejo del dispositivo³.

Grupo control

Los pacientes recibían la mejor opción de tratamiento quimioterápico disponible, en base a la práctica local (sin especificar dosis, pautas de administración, duración del tratamiento) y dependiendo de los tratamientos previos que hubiese recibido. Los regímenes de tratamiento quimioterápico utilizados solos o en combinación fueron, principalmente³³:

^{vi} Herramienta para la valoración del estado funcional del paciente. La puntuación de Karnofsky va de 100 a 0, donde 100 es "sin queja o evidencia de enfermedad" de salud y 0 es la muerte.

Bevacizumab: 31%

- Irinotecan: 31%
- Nitrosiureas (BCNU): 25%
- Carboplatino: 13%.
- TMZ: 11%
- PCV: 9%
- Procarbazona (1%), etoposide (3%), imatinib (2%), hidroxiurea (1%).
- Sin tratamiento quimioterápico: 3%.

Descripción de las medidas de resultados

Las medidas de resultado empleadas fueron las siguientes:

Medidas de resultado directas

- Supervivencia global: calculada mediante el método Kaplan Meier, se computó desde el día de la aleatorización hasta la muerte o la finalización del seguimiento. Para la comparación estadística de las curvas de supervivencia se utilizó la prueba log-rank. El estudio tuvo un 80% de potencia para un nivel de significancia de 0,05 para detectar un incremento del 60% en la mediana de la supervivencia global. Para ajustar por las características basales potencialmente confusoras, se empleó el modelo de Cox de riesgos proporcionales, desarrollándose en dos pasos. En el primero se analizaba la interacción de todas las variables basales preestablecidas en el protocolo directamente con la supervivencia global, después las que habían resultado significativas ($p < 0,05$) eran incorporadas al modelo.
- *Ratio* de supervivencia tras un año.

Medidas de resultado indirectas

- Supervivencia libre de progresión: se computó desde el día de la aleatorización hasta la recurrencia o la finalización del seguimiento.

- Porcentaje de pacientes vivos y libres de progresión a los 6 meses.
- Calidad de vida (a través de cuestionario EORTC QLQ-C30^{vii}): los resultados se presentaron como cambios desde la situación basal hasta 3 meses para cada uno de los dominios de la subescala funcional y de la escala de síntomas de dicho cuestionario.

Los instrumentos de medida fueron los siguientes:

- Seguimiento médico basal y mensual: examen físico, electrocardiograma, estado neurológico.
- Pruebas mensuales de laboratorio basales: hemograma, bioquímica y estudio de coagulación.
- Resonancia magnética NURMN basal y cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad.
- Cuestionarios QOL basal y cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad.
- Llamadas telefónicas mensuales a los/as cuidadores/as para comprobar la supervivencia a partir de dos meses de la progresión de la enfermedad.
- Comité independiente para la monitorización de los datos de seguridad.

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento durante al menos 6 meses, continuándose el seguimiento clínico hasta dos meses después de la progresión de la enfermedad.

Descripción de la calidad

Se trata de un diseño de aceptable calidad, aleatorizado y con grupo control (nivel de evidencia, 1+), en el que se han identificado los riesgos de sesgos recogidos en la Tabla 1.

^{vii} Se trata de un cuestionario de salud autopercebida en el que se emplean 30 ítems correspondientes a dos dimensiones: áreas funcionales y sintomatología.

Tabla 1. Valoración de riesgo de sesgos detectados en el ECA en base a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane

Sesgo	Ítem	Valoración del riesgo	Justificación de la valoración
Selección	Generación secuencia aleatorización	Bajo	Consta sistema de aleatorización
	Ocultación secuencia aleatorización	Desconocido	No consta explícitamente
Realización	Provisión desigual asistencia sanitaria adicional	Desconocido	No consta protocolo de actuación ante eventualidades relacionadas con el curso de la enfermedad o reacciones adversas. Ej.: manejo del dolor
	Enmascaramiento intervención a pacientes y sanitarios	Desconocido	Naturaleza intervención imposibilita realización de ciego
Desgaste	Resultados supervivencia	Bajo	Se realizó análisis por intención de tratar
	Resultados calidad vida	Alto	Sólo disponibles para 30% pacientes GI y 23% GC. No se especifican motivos ausencia de datos
	Resultados seguridad	Bajo	Aunque no se realiza análisis por intención de tratar, el nº de pacientes que interrumpen el tratamiento por reacciones adversas es similar en ambos grupos: 13 pacientes en GI (11%) y 7 en GC (8%)
Detección	Enmascaramiento evaluación resultados	Bajo	RMN evaluada con ciego
	Método de seguimiento	Bajo	Idéntico en ambos grupos

Las principales consideraciones en referencia a la validez del estudio fueron las siguientes:

Respecto a la validez interna:

- En el ensayo se realizó aleatorización por bloques y adicionalmente estratificación por centro sanitario y en función de si se había practicado cirugía en la última recurrencia. La ventaja que aportan estos métodos frente a la aleatorización simple es una mayor homogeneidad entre los grupos en cuanto al tamaño (por bloques) así como a las características de los participantes (estratificada)³⁹. No se mencionó la ocultación de la secuencia de aleatorización.

- Si bien las características basales de los pacientes en el artículo de Stupp *et al.*³⁵ fueron tan sólo descritas, el documento de la FDA³ sí aportó las diferencias estadísticas entre el grupo de intervención (GI) y control (GC), resultando significativas en el caso del porcentaje de pacientes con localización frontal del tumor (32% en GI frente a 50% en GC; $p=0,0018$), sexo (23% mujeres en GI frente a 38% mujeres en GC, $p=0,0018$) y la puntuación en la escala de Karnofsky que fue significativamente superior en el grupo de intervención ($83\pm 10,84$ en GI frente a $80,1\pm 11,01$ en GC, $p=0,0456$). En el resto de características basales (como otras localizaciones tumorales, el área tumoral, la reintervención quirúrgica, la existencia de un glioma de bajo grado previo, la edad y el peso) no se encontraron diferencias significativas³. No obstante, para el cálculo de la supervivencia global la metodología utilizada (análisis de supervivencia de Cox) permitió ofrecer un resultado ajustado por las variables basales.
- En cuanto al enmascaramiento de la intervención, su propia naturaleza imposibilitó la realización, si bien sí se llevó a cabo enmascaramiento a la hora de evaluar las pruebas radiológicas (RMN). Aún así, no consta que se haya garantizado la provisión similar de asistencia sanitaria entre los grupos durante la realización del estudio.
- Las pérdidas y abandonos de ambos grupos fueron descritas. De los sujetos inicialmente seleccionados, 4 pertenecientes al GI (3%) y 26 al GC (22%) no llegaron a iniciar tratamiento. Se recogieron las causas de las pérdidas posteriores que sucedieron antes de completar el seguimiento previsto de cada paciente (hasta dos meses tras la progresión), siendo la más frecuente la muerte (27% en GI y 18% en GC). Las pérdidas motivadas por la aparición de eventos adversos o no adaptación a la terapia fueron similares en ambos grupos.
- El análisis de la efectividad se realizó por intención de tratar, no siendo así en el caso de los resultados de seguridad ni de calidad de vida.
- El método de seguimiento de los pacientes fue idéntico independientemente del grupo de intervención al que habían sido asignados, minimizando así el riesgo de sesgo de detección.

Respecto a la validez externa:

- Los pacientes del grupo control no recibieron una intervención común, sino que existió variabilidad del tratamiento quimioterápico utilizado en los distintos centros y pacientes, no siendo posible obtener comparaciones para los distintos regímenes de quimioterapia utilizados.
- En cuanto a la seguridad y calidad de vida, no aportaron intervalos de confianza para todos los parámetros estimados ni valores de significación estadística para la comparación de proporciones, lo que dificultó la valoración de la magnitud y precisión de los resultados. Además, en el caso de la calidad de vida, los resultados no se ofrecieron en términos absolutos sino relativos.

Estudio cuasiexperimental

Se localizó un estudio de Kirson *et al*³⁷, que fue diseñado con el objetivo de explorar la eficacia y toxicidad de TTF. Se trató de un diseño no aleatorizado con grupo control concurrente para la supervivencia libre de progresión.

Descripción de la población

Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de GBM histológicamente confirmado, de edad superior a 18 años y KPS entre 70 y 100, que conforman dos grupos diferenciados en cuanto a sus características clínicas y en cuanto a la intervención a la que fueron sometidos. De esta forma, las características de estos grupos fueron las siguientes:

- Grupo I: compuesto por 10 pacientes con GBM recurrente (tras el tratamiento con TMZ). Este grupo coincidió con la cohorte de pacientes estudiada por Kirson *et al.* (2007)³⁶ y que será descrita posteriormente como serie de casos.
- Grupo II: conformado por 10 pacientes de reciente diagnóstico que eran comparados con un grupo control de 32 pacientes. No se especificó el criterio seguido para considerar “reciente diagnóstico”.

El estudio no describió las características sociodemográficas de los pacientes (edad, sexo) ni sus características clínicas basales.

Descripción de la intervención y medidas de resultado

La aplicación de la terapia TTF se llevó a cabo mediante la generación de campos eléctricos de una frecuencia de 200 kHz y una intensidad de 0,7 V/cm, no constando el número de horas diarias ni la periodicidad con la que se aplicaba esta terapia. El tratamiento tuvo una duración media de 12 meses (rango 2,5-24 meses). Los pacientes además de la terapia con TTF recibían TMZ y el grupo utilizado como control seguía tratamiento con TMZ en monoterapia.

Con carácter basal se realizaron exámenes clínicos que incluían: RMN con contraste, radiografía de tórax, EEG, ECG, analíticas hematológicas y urinarias completas, exploración física y estado neurológico. Estas exploraciones y pruebas complementarias se repetían con carácter mensual durante la intervención.

Las medidas de resultado utilizadas fueron las siguientes:

- Supervivencia global: calculada mediante curvas de Kaplan Meier.
- Supervivencia libre de progresión: calculado mediante curvas de Kaplan Meier. Para este resultado se utilizó el grupo control concurrente.
- Respuesta radiológica del tumor en base a los criterios de Macdonald.
- Seguridad.

Descripción de la calidad del estudio

En los estudios cuasiexperimentales, por definición, no se realiza aleatorización, con el consiguiente alto riesgo de sesgo de selección, que además en este caso el grupo control (concurrente) tan sólo se estableció para una de las medidas de resultado (supervivencia libre de progresión). Por otro lado, debe destacarse el escaso número de pacientes incluidos. En términos generales, se trató de un estudio de baja calidad (nivel de evidencia, 2-) en el que se han detectado las siguientes limitaciones metodológicas:

- Los autores no proporcionaron información sobre el sistema de reclutamiento de los pacientes ni de los controles. Los criterios de selección no quedaron detallados con precisión, lo que pudo conllevar un alto riesgo de sesgo de selección. Además, no se realizó una descripción de las características basales de los pacientes, para comprobar si su distribución era homogénea.
- Aunque la naturaleza de la intervención impidió el enmascaramiento, no se detalló si se implementaron medidas que

compensaran este hecho, como el enmascaramiento en la evaluación de resultados.

- No se presentó un diagrama de flujo que especificara el recorrido que siguieron los pacientes, ni información sobre las pérdidas. Además, la forma de presentación de los resultados impidió identificar el tipo de análisis que se ha llevado a cabo (por protocolo o con intención de tratar), lo cual pudo tener consecuencias en la sobreestimación de los mismos.
- La intervención en el caso de los controles no quedó lo suficientemente descrita.
- El número de pacientes participantes fue bajo.

Series de casos

Se localizó un estudio que describía una serie de casos en pacientes con GBM recurrente³⁶. Las series de casos representan el tipo más básico de estudios descriptivos y su utilidad queda limitada a la generación de hipótesis y estudios analíticos posteriores³⁹ (nivel de evidencia, 3). En este caso se trató además de un estudio que englobó a un número bajo de pacientes (n=10) y que no realizó análisis estadístico de sus resultados.

Se incluyeron 10 pacientes, 30% mujeres, con confirmación histológica de GBM (astrocitoma grado IV según la clasificación de la OMS), diagnóstico de recurrencia en base a los criterios de Macdonald, edad media de 50,7 años (DE=11,31), índice de Karnofsky medio de 87 (DE=13,37), localización supratentorial del tumor y que previamente habían sido tratados con TMZ. Los pacientes cumplían la condición de que en caso de haber sido sometidos a tratamiento quirúrgico hubiesen transcurrido al menos 4 semanas y al menos 8 semanas en el caso de radioterapia. No se establecían límites en cuanto al número de recurrencias ni en base al tipo de tratamientos previos, salvo que todos debían haber recibido TMZ para su tumor primario. Quedaron excluidos los pacientes portadores de dispositivos médicos electrónicos.

El dispositivo NovoTTF-100A generó campos de una intensidad de 1-2V/cm y una frecuencia de 200kHz, de forma secuencial 1 vez/segundo en dos direcciones perpendiculares, lateral y anteroposterior. Los pacientes recibieron el tratamiento durante 18 horas/día hasta la progresión de la enfermedad ó durante un período máximo de 18 meses.

La progresión radiológica del tumor se evaluó a través de RMN con contraste de gadolino y aplicando los criterios de Macdonald. Se realizaron RMN con una semana de anterioridad al inicio del tratamiento así como con una periodicidad de 28-30 días durante el transcurso del mismo. Se programaron visitas de seguimiento con carácter semanal durante el

primer mes de tratamiento y posteriormente con carácter mensual. En las citadas visitas se realizaban las siguientes pruebas diagnósticas:

- Evaluación neurológica.
- ECG.
- Hemograma completo, bioquímica y estudio de coagulación.

Las medidas de resultado utilizadas fueron: supervivencia global y supervivencia libre de progresión a los 6 meses a través de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, así como la mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

Principales resultados

Supervivencia

Supervivencia global

- El único ECA disponible^{3,35}, tras realizar un análisis por intención de tratar, ofreció como resultado una mediana de supervivencia global de 6,3 meses en el GI frente a 6,4 meses en el grupo control GC, siendo las diferencias en ambos grupos no significativas ($p=0,998$). La *hazard ratio* de mortalidad fue de 1 (IC 95%: 0,76-1,32). Las curvas de Kaplan Meier resultaron similares en ambos grupos durante el primer año, ocurriendo el 80% de los eventos en ambos, aunque el fallecimiento de los pacientes se produjo más precozmente en el grupo control, entre los 12-24 meses de seguimiento. En el análisis de regresión de Cox, ninguna de las características basales influyó de forma independiente en los resultados obtenidos.
- La mediana de supervivencia global en la cohorte de pacientes con GBM recurrente del estudio de Kirson *et al.*³⁶, fue de 62,2 semanas (rango 20,3- 124 semanas).
- En los pacientes con GBM de nuevo diagnóstico, la mediana de supervivencia global fue de 39 meses.
- En cuanto al porcentaje de supervivencia tras un año, en el ECA se situó en un 21,9% en el GI y un 22,1% en el GC, mientras que en la serie de casos de GBM recurrente de Kirson *et al.*³⁶ se situó

en el 67,5%, no ofreciéndose este dato en el otro estudio valorado en la presente revisión.

Supervivencia libre de progresión

- En el ECA^{3,35}, la mediana osciló entre 2,2 meses en el GI y 2,1 meses en el GC ($p=0,16$) y con una *hazard ratio* de 0,81 (IC95%: 0,6-1,09). Tampoco hubo diferencias entre los grupos ($p= 0,13$) en el porcentaje de supervivencia libre de progresión a los 6 meses [21,4% (IC 95%: 3,5%-29,3%) en el GI vs. 15,1% (IC 95%: 7,8%-22,3%)].
- En la serie de casos con GBM recurrente, la mediana fue 26,1 semanas (rango 3-124 semanas), con un 50% (IC 95%: 23-77%) de pacientes libres de progresión a los 6 meses de seguimiento³⁶.
- En la cohorte de pacientes con GBM de nuevo diagnóstico la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 155 semanas en el GI frente a las 31 semanas del GC concurrente; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,0002$) y con una *hazard ratio* de 3,32 (IC95%: 1,9-5,9).

En la Tabla 2 se presenta un resumen de los principales resultados de supervivencia en los distintos estudios.

Respuesta radiológica

No se encontraron diferencias ($p=0,19$) entre el grupo de tratamiento TTF (14%, IC95%: 7,9%-22,4%,) y el grupo control (9,6%, IC 95%: 3,9%-18,8%) en la mejora radiológica parcial o completa³⁵.

Calidad de vida

Estos resultados tan sólo fueron medidos en el ECA^{3,35}, siendo los datos muy limitados debido a que sólo se dispuso de información para el 30% de los pacientes del GI y el 23% de los pacientes del GC. En la publicación, los datos se presentaron en un diagrama de barras sin mostrar las cifras absolutas, recogiendo la afirmación de los autores de que no se encontraron grandes diferencias en los dominios de la salud global y en el ítem social de la escala funcional. Así mismo, recogieron que las puntuaciones fueron ligeramente más altas en funcionalidad cognitiva y emocional en el GI mientras que eran superiores en el ítem rol de la escala funcional en el GC. Se observó mayor dolor y fatiga, así como síntomas

relacionados con la toxicidad del tratamiento (vómitos, pérdida de apetito, etc) en el GC.

Tabla 2. Principales resultados en términos de supervivencia en los estudios analizados.

	Stupp 2012 ³⁵ / FDA 2011 ³	Kirson 2007 ³⁶	Kirson 2009 ³⁷
Población	Glioblastoma recurrente	Glioblastoma recurrente	Glioblastoma de nuevo diagnóstico
Mediana supervivencia global (semanas)	GI: 25, 2 GC: 25,6 p=0,998 HR: 1,0 (IC 95%: 0,76-1,32)	GI: 62,2	GI: 156
Mediana supervivencia libre de progresión (semanas)	GI: 9,3 GC: 9,6 p=0,16	GI: 26,1 (rango 3-124)	GI: 155 GC concurrente: 31 p=0,0002 HR: 3,32 (IC95%:1,9-5,9)
Porcentaje supervivencia a los 6 meses	GI: 21,4% (IC 95%:13,5%-29,3 %) GC: 15,1% (IC 95%: 7,8%-22,3%) p= 0,13	GI: 50%(IC 95%: 23%-77%)	No ofrece este resultado
Porcentaje supervivencia al año	GI: 21,9% GC: 22,1%	GI: 67, 5%	No ofrece este resultado

GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR; Hazard Ratio.

Riesgos y seguridad

En cuanto a los eventos adversos registrados en el ECA^{3,35}, el análisis de seguridad incluyó a 116 pacientes del GI que habían recibido al menos en una ocasión tratamiento con TTF y a 91 pacientes del GC que habían recibido al menos una dosis de quimioterapia. Los eventos eran codificados prospectivamente en base a los criterios del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC V3.0). Sólo se recogían los eventos adversos que habían sucedido con anterioridad a la progresión de la enfermedad para evitar factores confusores debido a la propia enfermedad u otros tratamientos posteriores.

El porcentaje de pacientes en los que se registró al menos un evento adverso fue de 55% en el GI y de 59% en el GC, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,55$)², como tampoco lo fueron en cuanto al porcentaje de pacientes que registraron al menos un evento adverso grave (16% en GI y 19% en GC).

En general, los efectos adversos fueron leves (grado 1 y 2), siendo más frecuente en el GI la reacción local dérmica (16%) junto con la cefalea (16%), mientras que en el GC fueron más frecuentes las náuseas (16%), infecciones (13%) y diarrea (12%) (Tabla 3). Si bien el documento no aportaba datos sobre diferencias estadísticas en la presentación de eventos adversos, en el cálculo de las mismas realizado por el Instituto ECRI² se encontró que en el GI fueron mayores los eventos relacionados con las caídas, reacciones dermatológicas locales y *rash* generalizado, mientras que el GC fueron significativamente más frecuentes los dolores abdominales, diarrea, náuseas, infecciones, anorexia, debilidad muscular y anorexia (Tabla 4).

Tabla 3. Listado de los 10 eventos adversos más frecuentes en cada uno de los grupos investigados.

Eventos adversos	Grupo intervención (N= 116)		Eventos adversos	Grupo control (N= 91)	
	n	%*		n	%
Cefalea	18	16	Nauseas	15	16
Rash bajo electrodo	18	16	Diarrea	11	12
Convulsiones	11	9	Trombocitopenia	11	12
Malestar	11	9	Malestar	10	11
Hemiparesias	11	9	Cefalea	9	10
Edema periférico	6	5	Leucopenia	6	7
Cambio estado mental	6	5	Vómitos	6	7
Rash (no por electrodo)	5	4	Dolor abdominal	6	7
Caída	5	4	Depresión	5	5
Incontinencia urinaria	4	3	Convulsiones	4	4

*Porcentaje calculado como $(n/N) \times 100$

Los eventos adversos graves, catalogados como grado 3 (severos o médicamente significativos) o grado 4 (que suponen riesgo vital), sólo fueron observados en el 3% de los pacientes participantes³⁵. Ninguno de los participantes falleció debido a los efectos secundarios al tratamiento. No obstante, 13 personas en el GI (11%) y de 7 en el GC (8%) interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Tabla 4. Comparativa de eventos adversos registrados con diferencias significativas entre grupo intervención tratado con TTF (GI) y grupo control tratado con quimioterapia estándar (GC).

Evento adverso	GI	GC	Valor p ^a
Dolor abdominal	0/116 (0%)	6/91 (7%)	0,005
Diarrea	0/116 (0%)	11/91 (12%)	<0,0001
Naúseas	3/116 (3%)	15/91 (16%)	<0,0001
Infecciones	5/116 (4%)	12/91 (13%)	0,021
Caídas	5/116 (4%)	0/91 (0%)	0,045
Reacción dérmica local	18/116 (16%)	0/91 (0%)	<0,0001
Anorexia	0/116 (0%)	4/91 (4%)	0,023
Debilidad muscular	0/116 (0%)	3/91 (3%)	0,049
Alopecia	0/116 (0%)	3/91 (3%)	0,049
Rash	5/116 (4%)	0/91 (0%)	0,045

^a Calculado por Instituto ECRI

También en este caso, el Instituto ECRI realizó el cálculo de las diferencias estadísticas de presentación de este tipo de eventos en ambos grupos, encontrando que el GC presentaba más eventos severos de tipo hematológico que el GI ($p=0,02$). Para el resto de eventos graves las diferencias no fueron significativas.

Del mismo modo, en los estudios que no contaron con grupo control^{36,37} se identificó como reacción adversa más frecuente la dermatitis de contacto moderada en el lugar de ubicación de los electrodos (90%-100% de los participantes). No se mencionaron eventos adversos de gravedad ni alteraciones bioquímicas o hematológicas, salvo elevaciones en las enzimas hepáticas y anemia (60% de los pacientes)³⁷ que fueron atribuidas a tratamientos concomitantes.

Estudios en marcha

En el momento de su autorización, la FDA realizó un requerimiento a los promotores de este dispositivo³ para que se realizara un estudio postcomercialización con el objetivo de evaluar la existencia de diferencias en cuanto al tiempo de supervivencia con respecto al tratamiento quimioterápico. Está previsto el desarrollo del mismo bajo el título *The New Enrollment Study for NovoTTF-100^a in Recurrent GBM Patients*. Se desarrollará en al menos 30 sedes diferentes (más de la mitad en Estados Unidos), incluyendo centros con experiencia previa en el uso del dispositivo y reclutando 243 pacientes para cada grupo de intervención³.

Por otro lado, en el registro de ensayos *clinicaltrials.gov* se ha podido localizar un ECA de fase III (NCT 00916409), actualmente en fase de reclutamiento, que englobará a un total de 700 pacientes y que ha sido diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del uso del sistema Novo TTF-110A en combinación con quimioterapia en pacientes con diagnóstico reciente de GBM.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

El único proveedor del dispositivo, la compañía Novocure, proporciona el dispositivo en régimen de alquiler a un coste aproximado de 19.500 \$ por mes (unos 15.000 €/mes en 2012)².

Estudios de evaluación económica

La empresa fabricante del dispositivo proporcionó a la agencia de evaluación ASERNIP-S un estudio no publicado que comparaba los costes debidos a hospitalizaciones emergentes en los dos grupos (control e intervención) del ECA anteriormente descrito. Este análisis puso de manifiesto la existencia en el grupo intervención de menor número de hospitalizaciones (25,0% frente a 59,3%; $p < 0,0001$) así como un menor coste por hospitalización (7.589,10\$ \pm 1.190,74\$ frente a 8.949,32\$ \pm 3.831,80\$; $p = 0,019$). Los pacientes del grupo control tenían una estancia media más larga (8,7 \pm 6,52 días frente a 7,07 \pm 5,53 días; $p = 0,23$), requiriendo más procedimientos hospitalarios de media (1,57 \pm 1,30 frente a 1,07 \pm 0,84; $p = 0,035$)³⁴.

No se han identificado otras evaluaciones económicas.

Discusión

En el marco actual del mal pronóstico de los/as pacientes con GBM, cobran importancia las nuevas terapias que tratan de conseguir mejores resultados en efectividad, pero también en seguridad, dado las numerosas reacciones adversas asociadas a las terapias incluidas en el actual manejo de esta patología. En esta línea, la tecnología incluida en el presente informe, al tratarse de un tratamiento no invasivo, pretende suponer una alternativa que conlleve menos efectos secundarios junto a una efectividad probada.

La evidencia disponible hasta el momento se sustenta en un escaso número de estudios, entre los que tan sólo se incluye un ECA, y que tienen en común el patrocinio por parte de la industria fabricante del dispositivo. En todos ellos la intervención frente a la que se compara este tratamiento es la quimioterapia, no existiendo datos disponibles que comparen la efectividad y seguridad frente a otras posibles estrategias de manejo de los casos.

El único ensayo clínico recuperado^{3,35} no demostró una mayor efectividad en cuanto a supervivencia y tiempo libre de progresión de la enfermedad en comparación con los tratamientos quimioterápicos disponibles. Es importante recordar que este estudio fue diseñado originalmente como un estudio de superioridad (del tratamiento TTF frente al uso de quimioterapia), no siendo esta hipótesis avalada por los resultados. Si bien es cierto que las diferencias en los resultados de supervivencia no alcanzaron significación estadística, no es acertado interpretar este estudio en términos de no inferioridad o equivalencia. A este respecto, debe tenerse en cuenta que en los estudios de equivalencia o no inferioridad la hipótesis se suele valorar con pruebas de significación a una cola, de tal manera que un valor de significación estadística mayor que el nivel arbitrario habitual de 0,05 significa que el tratamiento alternativo se puede considerar al menos equivalente al anterior. Debido a este planteamiento este tipo de estudios requieren un tamaño muestral mayor^{39,40}.

Del mismo modo, el tiempo libre de progresión fue similar en ambos grupos. No obstante, esta medida de resultado resulta difícil de valorar por la dificultad añadida que presentan los tumores cerebrales respecto a otras neoplasias sistémicas debido a ciertos aspectos diferenciales, como la dificultad para precisar el límite exacto del tumor o el hecho de que en el estudio radiológico la captación de contraste puede estar condicionada por

circunstancias distintas a la actividad tumoral (como el uso de esteroides, fármacos angiogénicos o radioterapia)²¹.

Los resultados se vieron reforzados por la baja probabilidad de sesgo de selección que presentó el estudio. Si bien es cierto que se trató de un grupo de pacientes heterogéneo en el que se detectaron diferencias significativas en algunas características basales, debe tenerse en cuenta que el diseño de este estudio incluyó mecanismos para paliar un posible sesgo de selección. De esta forma, los criterios de inclusión fueron estrictos, tratándose de pacientes en etapas muy avanzadas de la enfermedad en situación de recurrencia, en la mayoría de los casos de carácter múltiple. Además de la aleatorización, los autores ajustaron los resultados de supervivencia en función de estas variables mediante el empleo de modelo de Cox de riesgos proporcionales, encontrándose que ninguna de ellas alteraba los resultados finales (incluidos los distintos tipos de regímenes quimioterápicos empleados en el grupo control). A esto hay que añadir que, en términos generales en el análisis de un estudio, se recomienda que para la confirmación de la comparabilidad entre grupos no se tenga en cuenta sólo la existencia de diferencias significativas sino también la magnitud de la diferencia, pues puede que ésta sea irrelevante en cuanto a la validez de la comparación que se quiere realizar⁴¹, lo que parece ocurrir en este caso con las variables basales. No obstante, cabría la posibilidad de que no se hubiera valorado alguna característica basal de los pacientes que pudiera tener consecuencias en el resultado obtenido. De esta forma, en el estudio no se estableció el análisis de la metilación del promotor de MGMT (O6-metilguanina DNA-methyltransferasa) descrito como factor predictivo de respuesta a TMZ en gliomas de alto grado⁴², de manera que en los casos que presentan una silenciación del gen MGMT (al sufrir una metilación en la región promotora del gen), no se produce la reparación del daño causado al ADN por TMZ y, por tanto, tienen una supervivencia libre de progresión más larga.

En relación con la seguridad, los resultados apuntaron a una menor frecuencia de eventos gastrointestinales y de eventos graves hematológicos en comparación con el uso de quimioterapia, si bien el uso del dispositivo se asoció con frecuencia a la aparición de dermatitis local.

En cuanto al resto de estudios incluidos en esta revisión, debe recordarse que las series de casos ocupan el lugar más bajo en la jerarquía de evidencia. Al carecer de controles internos, deben fijarse con experiencias externas para realizar comparaciones, lo que plantea problemas de selección de los pacientes y comparación con otras poblaciones. No obstante, este tipo de diseño es útil para la generación de hipótesis y puede proveer datos preliminares para diseñar posteriormente

estudios prospectivos. En este caso, los estudios localizados^{36,37} fueron no aleatorizados, y salvo en el caso de una de las cohortes (GBM de nuevo diagnóstico) y tan solo para una de las medidas de resultado³⁷, carecieron de grupo control, con las consiguientes limitaciones inherentes a este tipo de diseño. De esta forma, los resultados de supervivencia global recogidos por Kirson *et al.*³⁶ fueron muy favorables (mediana de 62,2 semanas frente a un promedio de 29,3 semanas en la serie histórica). Debe destacarse que la comparación se estableció con controles históricos basados en la literatura científica (a través de un metanálisis⁴³ y cuatro estudios prospectivos posteriores⁴⁴⁻⁴⁷) y que, por tanto, no se aseguró la comparabilidad de los grupos, lo que podría haber magnificado las diferencias. Además, hay que valorar la posible evolución de los tratamientos quimioterápicos, posiblemente de efectividad superior actualmente a los tratamientos disponibles antes de 1999 (fecha de publicación del metanálisis).

En la misma línea, los resultados del trabajo posterior del mismo autor en pacientes con GBM de nuevo diagnóstico³⁷, pese a lo prometedor de los resultados obtenidos (el riesgo de fallecer fue 3,32 veces mayor en el grupo control) deben ser interpretados con cautela, teniendo en cuenta el escaso número de pacientes y el propio diseño del estudio con considerables limitaciones. En esta investigación, además el grupo intervención recibía de forma combinada TTF y TMZ lo que dificultó separar los efectos de ambas terapias administradas de forma conjunta.

Consecuencias e implicaciones prácticas

Por último, en cuanto a las implicaciones prácticas que pueden deducirse de la presente revisión, es preciso comentar que a la necesidad de mayor consistencia en la evidencia sobre efectividad, que podrá venir dada en parte por los estudios en marcha, sería conveniente añadir la valoración de la eficiencia del mismo. Hasta el momento, tan solo se dispone de datos sobre los costes del dispositivo y la única aproximación a una evaluación económica ha sido desarrollada por la industria promotora, limitándose a la valoración de los costes asociados a las hospitalizaciones derivadas de las intervenciones. La realización de una evaluación que considerara otro tipo de costes y resultados sería de gran interés. En esta línea, de confirmarse que en términos de efectividad la terapia podría resultar similar a los tratamientos quimioterápicos alternativos, resultarían de especial interés la consideración de las utilidades o preferencias manifestadas por los propios pacientes. En este sentido, debe considerarse que la implementación de esta terapia, si bien se realiza en régimen ambulatorio, lo que supondría

ventajas, conlleva también el transporte continuo del dispositivo y la colocación de los electrodos en el cuero cabelludo, lo que podría suponer cierta estigmatización y falta de comodidad al paciente, y que por lo tanto, dependerían de su preferencia particular. Estas diferencias se minimizan en caso de quimioterápicos o protocolos de radioterapia que producen intensa alopecia, en la que la estigmatización sería similar.

Lamentablemente, en el campo de la calidad de vida, resultado tan solo contemplado en el ECA, el bajo número de pacientes incluidos y la escasez de datos imposibilitaron conocer la existencia de diferencias estadísticas entre los grupos y extraer conclusiones sobre la propia aceptación del dispositivo por parte del paciente. Además, el manejo del dispositivo requiere el entrenamiento no sólo del paciente y/o cuidador/a, sino también la capacitación previa del personal sanitario implicado por parte de la industria responsable de esta tecnología.

Por otro lado, no debe olvidarse el tipo de pacientes al que va dirigido este tratamiento y lo nefasto del pronóstico en la mayoría de los casos. Por consideraciones éticas, resulta difícil imaginar que esta terapia no terminara compatibilizándose con otras de las disponibles, siempre y cuando el clínico entienda que puedan suponer un potencial beneficio al paciente. Esto conllevaría la posibilidad de que en la práctica, en lugar de administrarse en régimen de monoterapia, tal y como fue empleado en el ECA incluido en esta revisión, se hiciera como cointervención con otras terapias disponibles, repercutiendo tanto en los sistemas organizativos como en el consumo de recursos.

Las actuales líneas de investigación se dirigen hacia la posibilidad de ampliar tanto la forma de utilización, combinación con quimioterapia, como las indicaciones (GBM de nuevo diagnóstico o en otro tipo de tumores sólidos). No obstante, se sustentan aún en estudios de bajo nivel de evidencia y calidad metodológica, aunque continúan en marcha investigaciones en fases más avanzadas cuyos resultados deberán ser evaluados en su momento. Igualmente, tal y como se recoge en el presente informe, existen numerosas líneas de investigación de nuevas estrategias terapéuticas, fundamentalmente biológicas, que pretenden mejorar la supervivencia en los pacientes con GBM. Los futuros resultados podrán suponer un nuevo marco de uso y combinación de las mismas con las ya existentes.

Referencias

1. Novocure Ltd. Neurological Panel. Novo TTF-100A System. [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2011. URL :<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/NeurologicalDevicesPanel/UCM247168.pdf>. Accessed: 2012-14-10. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CtsqauW6>)
2. ECRI Institute. Tumor treating fields therapy for recurrent glioblastoma. [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2012. URL: <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>. Accessed: 2012-10-14. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CtteGpGS>)
3. NovoCure Ltd. Summary of safety and effectiveness data (SSED) for NovoTTF-100A system. [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2012. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100034b.pdf. Accessed: 2012-10-10. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CttsxqXwE>)
4. NovoTTF™-Novel therapy for glioblastoma multiforme [sede Web]. Israel: NovoCure; [Actualizada 16 de marzo de 2012]. Treatment centers-patients info_NovoTTF™. URL: <http://www.novottftherapy.com/patients-centers.php>. Accessed: 2012-10-14. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6Cu3p7yHe>)
5. National Collaborating Centre for Cancer. Improving outcomes for people with brain and other CNS tumours. [Internet]. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_brain_manual.pdf. Accessed: 2012-12-14. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6Cu3yVJWO>)
6. Anton K, Baehring JM, Mayer T. Central nervous system malignancies glioblastoma multiforme. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(4):825-853.
7. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomida para el glioma de alto grado (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. URL: <http://www.update-software.com>.

(Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

8. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359:1011-1018.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Carmustine implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme (terminated appraisal) [Internet]. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. URL: <http://publications.nice.org.uk/carmustine-implants-for-the-treatment-of-recurrent-glioblastoma-multiforme-terminated-appraisal-ta149>. Accessed: 2012-10-20. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6Cu57G5wP>)
10. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Obleas quimioterápicas para el glioma de alto grado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. URL: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
11. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hemat*. 2008;67:139-152.
12. Heimberger AB, Hlatky R, Suki D. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma multiforme patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1462-1466.
13. European Medicines Agency. Avastin (bevacizumab) EPAR-Summary for the public. [Internet]. London: European Medicines Agency; 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000582/WC500029260.pdf. Accessed: 2012-12-14. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6Cu93XPJU>)
14. Scott BJ, Quant EC, McNamara MB, Ryg PA, Batchelor TT, Wen PY. Bevacizumab salvage therapy following progression in high-grade glioma patients treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *Neuro Oncol*. 2010; 12(6):603-607.
15. Mrugala MM, Adair JE, Kiem HP. Outside the box-novel therapeutic strategies for glioblastoma. Review article. *Cancer J*. 2012;18(1):51-57.

16. Nano R, Lascialfari A, Corti M, Paolini A, Pasi F, Corbella F, *et al.* New frontiers for astrocytic tumours. *Anticancer Res.* 2012;32(7):2755-2758.
17. Central Brain Tumor Registry of the United States. Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004-2008 [Internet]. Hinsdale (IL): Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS); 2012. URL: <http://www.cbtrus.org>.
18. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
19. ECRI Institute. New and emerging therapies for treating glioblastoma [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2012. URL: <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>. Accessed: 2012-10-14. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CtteGpGS>)
20. Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, Tse VC. Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options. *Neurosurg Focus.* 2006;20(4):E5.
21. Grupo de neuroncología de la Sociedad Española de Neuroradiología. Criterios de respuesta de tumores cerebrales. [Internet]. Barcelona: Central Sociedad Española de Neuroradiología; 2011. URL: http://www.senr.org/pdf/section_4/Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf. Accessed: 2012-10-24. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CuAN4ECJ>)
22. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8:1277-1280.
23. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453-461.
24. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
25. GLOBOCAN 2008. Estimated incidencia, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. [Base de datos en Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2010. [Actualizado en octubre de

- 2012]. URL: <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed: 2012-12-14. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CuDQhDBv>)
26. De Angelis LM. Brain Tumors. NUJM. 2001;344:114.
 27. Germano IM, Uzzaman M, Keller G. Gene delivery by embryonic stem cells for malignant glioma therapy. Hype of hope? Cancer Biol Ther. 2008;7:1341-1347.
 28. Fuentes R, Marcos-Gragera R, Vilardell L, Villa-Freixa S, Perez-Bueno. Population based epidemiology of central nervous system (CNS) malignancies in the Girona province (Spain). Results of an 11 years survey (1994-2004). J Neuroncol. 2008;10(6):1135.
 29. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. Semin Oncol. 2004;31(5):702-713.
 30. European Medicines Agency. Ficha técnica temozolamida. [Internet]. London: European Medicines Agency; 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf. Accessed: 2012-12-17. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CyOJU2PS>)
 31. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-511.
 32. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al*. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. Control Clin Trials. 1996;17:1-12.
 33. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General; 2005. URL: <http://www.redcaspe.org/drupal/?q=node/29>. Accessed: 2012-11-17. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6Cyigl2MA>)
 34. Health Policy Advisory Committee on Tecnology (HealthPACT). Tumour treating fields for glioblastoma multiforme: technology brief. [Internet]. Camberra ACT: HealthPACT); 2012. URL: <http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP068.pdf>. Accessed: 2012-12-17. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CyOmXJFC>)
 35. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, *et al*. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in

recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192-2202.

36. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, *et al*. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(24):10152-10157.
37. Kirson ED, Schneiderman RS, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Itzhaki A, *et al*. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFIELDS). *BMC Med Phys*. 2009;9:1-13.
38. Salzberg M, Kirson E, Palti Y, Rochlitz C. A pilot study with very low-intensity, intermediate-frequency electric fields in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors. *Onkologie*. 2008;31(7):362-365.
39. De Irala J, Martínez- González MA, Según-Gómez M. *Epidemiología aplicada*. 2ª ed. Actualizada. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2008.
40. Argimon, J. La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(18):701-703.
41. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Londres: Chapman and Hall; 1991.
42. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, *et al*. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003.
43. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jacckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, *et al*. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2572-2578.
44. Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, *et al*. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):133-142.
45. Chang SM, Theodosopoulos P, Lamborn K, Malec M, Rabbitt J, Page M, *et al*. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma. *Cancer*. 2004;100(3):605-611.
46. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, *et al*. Multicenter phase II trial of temozolomide in

patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol.* 2001;12(2):259-266.

47. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, *et al.* A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000;83(5):588-593.

Anexos.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE

1. exp Neoplasms/th
2. (cancer or tumor?r? or neoplas* or malign* or metasta* or gliom* or glioblastom* or carcinoma? or chemotherap*).mp.
3. exp Leukemia/ or exp Lymphatic Vessel Tumors/ or exp Lymphoma/
4. 1 or 2
5. 4 not 3
6. *Electric Stimulation/ or *Electric Stimulation Therapy/
7. (ttfield* or novotff or (electr* adj2 field?) or (tumor?r? adj3 field?) or (tumor* adj5 (treat* adj5 field?))).m_titl.
8. 6 or 7
9. 5 and 8
10. (human? or patient?).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]
11. 9 and 10
12. limit 9 to humans
13. 11 or 12
14. limit 13 to yr="2007 -Current"

EMBASE

- #1. 'neoplasm'/exp
- #2. cancer:ab,ti OR tumor?r?:ab,ti OR neoplas*:ab OR malign*:ab,ti OR metasta*:ab,ti OR gliom*:ab,ti OR glioblastom*:ab,ti OR carcinoma?:ab,ti OR chemotherap*:ab,ti AND [embase]/lim
- #3. 'neoplasm'/exp OR (cancer:ab,ti OR tumor?r?:ab,ti OR metasta*:ab,ti OR gliom*:ab,ti OR glioblastom*:ab,ti OR carcinoma?:ab,ti OR chemotherap*:ab,ti AND [embase]/lim)
- #4. 'hematopoietic system tumor'/exp OR 'lymphatic leukemia'/exp OR 'lymphatic system tumor'/exp OR 'leukemia'/exp
- #5. 'neoplasm'/exp OR (cancer:ab,ti OR tumor?r?:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR malign*:ab,ti OR metasta*:ab,ti OR gliom*:ab,ti OR glioblastom*:ab,ti OR carcinoma?:ab,ti OR chemotherap*:ab,ti AND [embase]/lim) NOT ('hematopoietic system tumor'/exp OR 'lymphatic leukemia'/exp OR 'lymphatic system tumor'/exp OR 'leukemia'/exp)
- #6. 'electrostimulation/mj OR 'electrostimulation therapy'/mj
- #7. ttfield*:ab,ti OR novotff:ab,ti OR (electr*:ab,ti AND near2:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor?r?:ab,ti AND near3:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor*:ab,ti AND treat*:ab,ti AND near5:ab,ti AND field?:ab,ti) AND [embase]/lim
- #8. 'electrostimulation/mj OR 'electrostimulation therapy'/mj OR (ttfield*:ab,ti OR novotff:ab,ti OR (electr*:ab,ti AND near2:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor?r?:ab,ti AND near3:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor*:ab,ti AND treat*:ab,ti AND near5:ab,ti AND field?:ab,ti) AND [embase]/lim)

- #9. 'neoplasm'/exp OR (cancer:ab,ti OR tumor?:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR malign*:ab,ti OR metastas*:ab,ti OR gliom*:ab,ti OR glioblastom*:ab,ti OR carcinoma?:ab,ti OR chemotherap*:ab,ti AND [embase]/lim) NOT ('hematopoietic system tumor'/exp OR 'lymphatic leukemia'/exp OR 'lymphatic system tumor'/exp OR 'leukemia'/exp) AND ('electrostimulation'/mj OR 'electrostimulation therapy'/mj OR (ttfield*:ab,ti OR novotf:ab,ti OR (electr*:ab,ti AND near2:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor?:ab,ti AND near3:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor*:ab,ti AND treat*:ab,ti AND near5:ab,ti AND field?:ab,ti) AND [embase]/lim))
- #10. 'neoplasm'/exp OR (cancer:ab,ti OR tumor?:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR malign*:ab,ti OR metastas*:ab,ti OR gliom*:ab,ti OR glioblastom*:ab,ti OR carcinoma?:ab,ti OR chemotherap*:ab,ti AND [embase]/lim) NOT ('hematopoietic system tumor'/exp OR 'lymphatic leukemia'/exp OR 'lymphatic system tumor'/exp OR 'leukemia'/exp) AND ('electrostimulation'/mj OR 'electrostimulation therapy'/mj OR (ttfield*:ab,ti OR novotf:ab,ti OR (electr*:ab,ti AND near2:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor?:ab,ti AND near3:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor*:ab,ti AND treat*:ab,ti AND near5:ab,ti AND field?:ab,ti) AND [embase]/lim)) AND [embase]/lim AND [2007-2013]/py

Anexo 2. Selección de artículos originales. Diagrama de flujo



