

# Eficacia, seguridad y eficiencia de la radioterapia corporal estereotáctica aplicada con marcadores de referencia en oncología

*Efficacy, safety and efficiency  
of stereotactic body radiation  
therapy applied with reference  
markers in oncology. Executive  
summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



MINISTERIO  
DE SANIDAD

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



**A**  
Junta de Andalucía  
Consejería de Salud y Consumo  
Fundación Progreso y Salud

**AETSA**  
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía



# Eficacia, seguridad y eficiencia de la radioterapia corporal estereotáctica aplicada con marcadores de referencia en oncología

*Efficacy, safety and efficiency  
of stereotactic body radiation  
therapy applied with reference  
markers in oncology. Executive  
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



Carmona Hidalgo, Beatriz

Eficacia, seguridad y eficiencia de la radioterapia corporal estereotáctica aplicada con marcadores de referencia en oncología / Beatriz Carmona Hidalgo, Lorena Aguilera Cobos, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2025.

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

1. Cáncer 2. Radioterapia corporal estereotáctica 3. Marcadores fiduciales I. Aguilera Cobos, Lorena. II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía V. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Beatriz Carmona-Hidalgo, Lorena Aguilera-Cobos,  
María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 5 de abril de 2024

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Consejería de Salud y Consumo  
**Junta de Andalucía**  
Avda. de la Innovación n.º 5. Edificio ARENA 1. Planta baja  
41020 Sevilla. España – Spain  
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es  
www.aetsa.org  
MINISTERIO DE SANIDAD  
Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

**Depósito legal:** SE 2404-2025

**NIPO:** en trámite

**DOI:** <http://doi.org/10.52766/TQPG1998>



Eficacia, seguridad y eficiencia de la radioterapia corporal estereotáctica aplicada con marcadores de referencia en oncología  
© 2025 de Beatriz Carmona Hidalgo. Esta obra está bajo licencia  
CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cita sugerida:

Carmona-Hidalgo B, Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia de la radioterapia corporal estereotáctica aplicada con marcadores de referencia en oncología. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025.



# Eficacia, seguridad y eficiencia de la radioterapia corporal estereotáctica aplicada con marcadores de referencia en oncología

*Efficacy, safety and efficiency  
of stereotactic body radiation  
therapy applied with reference  
markers in oncology. Executive  
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



## 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.



# Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, Beatriz Carmona Hidalgo y Lorena Aguilera Cobos.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano y Beatriz Carmona Hidalgo.
- Obtención de los datos: Beatriz Carmona Hidalgo y Lorena Aguilera Cobos.
- Análisis y presentación de los resultados: Beatriz Carmona Hidalgo.
- Elaboración del manuscrito: Beatriz Carmona Hidalgo.
- Revisión final del documento: Beatriz Carmona Hidalgo, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

# Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por la Dra. María del Carmen Rubio Rodríguez, jefa de servicio de Oncología Radioterápica de HM Hospitales y presidenta de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica; y por el Dr. Rafael García García, Oncólogo Radioterápico del Hospital Ruber Internacional de Madrid.

AETSA y los autores agradecen la colaboración desinteresada y las generosas aportaciones de información y experiencia de los revisores.

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



# Índice

Índice de tablas y figuras .....	15
Listado de abreviaturas .....	17
Resumen estructurado .....	19
Executive summary .....	23
Justificación .....	27
Introducción .....	31
Carga de la enfermedad .....	31
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología.....	32
Descripción de la tecnología.....	34
Tipos e implantación de marcadores de referencia.....	35
Objetivo .....	37
Metodología .....	39
1. Tipo de estudio .....	39
2. Búsqueda.....	39
3. Criterios de selección de los artículos recuperados .....	39
4. Extracción de los datos .....	41
5. Evaluación de la calidad metodológica .....	41
Resultado .....	43
Resultado de la búsqueda .....	43
Características de los estudios incluidos.....	43
Descripción de la calidad de los estudios .....	53
Principales resultados seguridad.....	56
Principales resultados de eficacia / efectividad .....	61
Aspectos organizativos.....	76
Aspectos económicos .....	76
Perspectiva de los pacientes .....	77

Discusión.....	79
Limitaciones del informe.....	82
Lagunas del conocimiento.....	82
Conclusiones.....	85
Referencias.....	87
Anexos .....	95
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	95
Anexo 2. Diagrama de flujo.....	106
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo.....	107
Anexo 4. Estudios prospectivos incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis de Leeman <i>et al.</i> , 2023 .....	111

# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas incluidas .....	46
Tabla 2. Características de los estudios observacionales incluidos .....	47
Tabla 3. Características de los estudios en marcha.....	50
Tabla 4. Valoración de la calidad de la revisión sistemática incluida con la herramienta AMSTAR-2 .....	54
Tabla 5. Valoración de la calidad de los estudios observacionales incluidos con la herramienta NOS .....	55
Tabla 6. Resultados de seguridad de las revisiones sistemáticas incluidas.....	59
Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios observacionales incluidos.....	60
Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos.....	67



# Listado de abreviaturas

AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality.*

AMSTAR-2: *A MeASurement Tool to Assess systematic Reviews.*

BED: dosis biológicamente efectivas.

CDA-AMC: *Canada's Drug Agency.*

CBCT: tomografía computarizada de haz cónico.

CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.*

CT: tomografía computarizada.

CTCAE: criterios de terminología común para eventos adversos.

CT-SBRT: radioterapia corporal estereotáctica guiada por tomografía computarizada.

CTV: volumen tumoral clínico.

DFS: supervivencia libre de enfermedad.

DHV: histograma dosis-volumen.

DMS: supervivencia libre de metástasis.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

EMBASE: *Excerpta Medica Database.*

ETS: evaluación de tecnologías sanitarias.

FFHF: libertad de fallo hepático.

GI: aparato gastrointestinal.

GU: aparato genitourinario.

GTV: volumen tumoral macroscópico

Gy: gray.

HCC: hepatocarcinoma.

ICTPR: *International Clinical Trials Registry Platform.*

IGRT: radioterapia guiada por imagen.

IMRT: radioterapia de intensidad modulada.

INAHTA: *Internation HTA Database.*

LINAC: acelerador lineal.

LRRFS: supervivencia libre de recurrencia.

MA: metanálisis.

Medline: *National Library of Medicine's.*

MRg-A-SBRT: radioterapia corporal esterotáctica adaptativa guiada por resonancia magnética.

MRgRT: radioterapia guiada por resonancia magnética.

NSCLC: cáncer de pulmón no microcítico.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*.

NOS: *The Newcastle-Ottawa Scale*.

OAR: órgano en riesgo.

OR: *odds ratio*.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PTV: volumen de planificación.

TAm: tasa ajustada a la población mundial.

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

RILD: enfermedad hepática inducida por radiación.

RM: resonancia magnética.

RS: revisión sistemática.

RTRT: radioterapia en tiempo real.

SBRT: radioterapia corporal estereotáctica.

WOS (SCI): *Web of Science (Science Citation Index)*.

# Resumen estructurado

**Título:** Eficacia, seguridad y eficiencia de la radioterapia corporal estereotáctica aplicada con marcadores de referencia en oncología.

**Autores:** Beatriz Carmona Hidalgo, Lorena Aguilera Cobos, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

## Introducción

La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una tecnología que consiste en administrar elevadas dosis de radiación, en pocas sesiones y con alta precisión, sobre una zona tumoral concreta disminuyendo la radiación en tejidos sanos adyacentes. Los marcadores de referencia o fiduciales son objetos radiopacos muy pequeños que se colocan dentro o alrededor de la zona tumoral para marcar el área en la que se va a aplicar la radiación y así garantizar la localización precisa del tumor, evitar el movimiento respecto a la anatomía externa, y dirigir de forma más localizada la radiación durante los tratamientos oncológicos. No es imprescindible su colocación, pero pueden ayudar a mejorar la precisión del procedimiento radioterápico de SBRT y a reducir la toxicidad frente a técnicas convencionales.

## Objetivo

El objetivo es evaluar la eficacia/efectividad, seguridad y eficiencia de la tecnología SBRT aplicada con marcadores de referencia en el tratamiento de pacientes oncológicos, preferentemente con neoplasias hepáticas.

## Método

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exploratoria para identificar RS e informes ETS. Se detectó que la evidencia relacionada con la indicación clínica planteada como preferente era escasa. Por ello, se realizó una revisión sistemática de la literatura incluyendo además estudios observacionales y ECAs y se amplió el rango de condiciones oncológicas. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta septiembre de 2024 (con lenguaje libre y controlado): Medline (Ovid), Embase, Cochrane Library, WOS (SCI), INAHTA y CINAHL. También se exploraron como recursos complementarios la web de CDA-AMC, y las bases de datos de AHRQ, ICTPR, NICE, RedETS, Clinical Trials y TripDataBase. Así mismo, se realizaron búsquedas manuales secundarias de la bibliografía de los artículos obtenidos en las bases de datos anteriormente descritas, con objeto de identificar estudios adicionales. La selección de los estudios, la extracción de datos y el análisis de la calidad se realizaron de forma independiente

por pares. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante las herramientas AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas y NOS para estudios de cohortes.

## Resultados

De un total de 1.732 referencias recuperadas tras la búsqueda, se han incluido diez estudios, nueve de los cuales observacionales retrospectivos (indicaciones de cáncer de hígado, pulmón, páncreas y próstata), y una RS con MA (cáncer de próstata). También se han localizado tres ECAs en marcha (cáncer de hígado y próstata). La evidencia identificada presenta variabilidad en cuanto a las condiciones clínicas y demográficas de los pacientes, a las tecnologías de guiado de imagen aplicadas junto con la prueba índice (SBRT), la ausencia de comparadores y la presencia o no de marcadores de referencia. Tres estudios presentan buena calidad, seis baja calidad y uno calidad críticamente baja.

Se identificaron dos estudios sobre cáncer de próstata: una RS con MA y una cohorte retrospectiva. En el primer caso se evaluaron las tasas de toxicidad en los aparatos GU y GI en pacientes tratados con la tecnología SBRT con guiado adaptativo por RM o CT y marcadores de referencia. El análisis mostró que el riesgo de efectos secundarios en GU y GI a corto plazo disminuyó con el guiado por RM, 16 % y 4 %, en comparación con el uso de CT y marcadores de referencia, 28 % y 9 %, respectivamente. Al comparar los estudios que usaron únicamente guiado CT con o sin marcadores, la disminución de la toxicidad en GU y GI no mostró diferencias estadísticamente significativas. En el estudio de cohorte se evaluó la distribución de la dosis de radiación recibida en la zona tumoral con RM o IGRT junto con marcadores de referencia y los eventos adversos asociados. La RM mostró una mayor precisión en el cumplimiento de las restricciones de dosis en la zona de tratamiento, con una tasa del 98 %, similar a la obtenida con guiado IGRT utilizando marcadores de referencia (98 %). En cambio, la IGRT sin marcadores presentó una tasa significativamente menor de cumplimiento (62 %), lo que indica una mayor probabilidad de irradiar tejidos no deseados. No se detectaron eventos adversos de gravedad.

En el caso de pacientes con NSCLC, se identificaron dos cohortes retrospectivas que evaluaron el control local, supervivencia y eventos adversos de SBRT con previa implantación o no de marcadores de referencia. En la primera cohorte se usaron dos técnicas de guiado: 1) guiado SBRT *Synchrony*<sup>®</sup> con la inserción de dos tipos de marcadores (oro esféricos y espiral), y 2) guiado *Xsight Spine*, sin marcadores de referencia. La probabilidad de control local, supervivencia libre de enfermedad y global fue similar a los 2 y 5 años, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con o sin marcadores de referencia. No se detectaron eventos adversos graves. En la segunda cohorte, las tasas de control local,

supervivencia libre de enfermedad y global a los 2 años tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con un sistema de guiado con marcadores de referencia (*Synchrony® Respiratory Motion Tracking System*) en comparación con los métodos sin marcadores (*Xsight® Spine Tracking System* o *Xsight® Lung Tracking System*). No se detectaron eventos adversos graves.

Se identificó una cohorte retrospectiva con cáncer de páncreas en la que se evaluó la recurrencia local, supervivencia global, libre de metástasis, libre de recurrencia, libre de progresión y eventos adversos de SBRT con la implantación previa o no de marcadores de referencia. Ninguna de las variables mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos. No se reportaron eventos adversos graves.

Para la indicación de cáncer de hígado, se identificaron 5 estudios que evaluaron las tasas de control local, progresión de la enfermedad, supervivencia y eventos adversos a los 1 y 2 años posteriores a la intervención SBRT con inserción previa o no de marcadores de referencia. Un estudio analizó los factores pronósticos asociados al control local y supervivencia global. Únicamente uno de los estudios incluyó grupo comparador de pacientes con y sin marcadores, mientras que, en los 4 restantes, todos los pacientes tienen implantados marcadores previamente a SBRT. El estudio con grupo comparador reveló que la tasa de supervivencia global de los pacientes con marcadores de referencia fue más favorable que con otro tipo de tratamiento sin marcadores (72,6 % vs. 42,1 %, respectivamente,  $p = 0,013$ ). En los estudios restantes, la presencia de marcadores ofrece tasas de control, de supervivencia global y libre de enfermedad aceptables, pero sin posibilidad de comparación. No se detectaron eventos adversos graves asociados a la intervención ni a la implantación de marcadores.

Adicionalmente, se identificaron tres ECAs en marcha sin resultados a la fecha de realización del presente informe. Dos de ellos tienen como objetivo evaluar la toxicidad en GU y GI, control local, supervivencia y calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata sometidos a diferentes técnicas de radioterapia en comparación con SBRT, con la implantación previa o no de marcadores de referencia. El tercer estudio, está enfocado en la evaluación de la eficacia y seguridad de la implantación de marcadores de junto con SBRT para el tratamiento de neoplasias hepáticas.

## Conclusiones

En la revisión sistemática llevada a cabo en el presente informe se han localizado estudios con evidencia limitada sobre la eficacia y seguridad de la tecnología SBRT aplicada junto con marcadores de referencia. No se han localizado estudios sobre eficiencia. Nueve de los estudios son observacionales con carácter retrospectivo (cuatro de ellos sin grupo comparador) sobre las

indicaciones de cáncer de próstata, páncreas, pulmón e hígado que evalúan el control local del tumor, supervivencia, progresión de la enfermedad, recurrencia, toxicidad y/o delimitación de las dosis de radiación aplicadas. Un estudio es una RS con MA que evalúa la toxicidad de los aparatos GU y GI en pacientes tratados con la tecnología SBRT y guiado adaptativo por RM o CT y marcadores de referencia. Los estudios muestran variabilidad en cuanto a la indicación clínica de los pacientes, presencia de marcadores y comparadores, y técnicas de guiado junto con SBRT. La evaluación de la calidad dio como resultado calidad baja-críticamente baja en siete de los estudios analizados.

La aplicación de la tecnología SBRT junto con marcadores de referencia sería una alternativa eficaz de primera línea para el tratamiento de pacientes oncológicos, o bien, en aquellos en los que no es posible la cirugía o están clínicamente comprometidos. El uso de marcadores permitiría focalizar las dosis de radiación de forma más precisa y controlada. Su uso está asociado a eventos adversos no graves. Sin embargo, debido a la limitada evidencia identificada, no ha sido posible una evaluación de la eficacia / efectividad, y seguridad de la tecnología SBRT con marcadores para obtener conclusiones consistentes.

Se necesitan estudios prospectivos con mayor número de pacientes y diferentes condiciones clínicas que realicen una comparación de la tecnología SBRT con y sin la implantación de marcadores de referencia, tanto en la determinación de la eficacia/efectividad, como para establecer en qué medida la presencia de marcadores podrían influir en la aparición de eventos adversos derivados de su implantación y/o tipología. De la misma forma, sería conveniente que estos estudios también incluyeran aspectos organizativos, económicos y de perspectiva del paciente, evidencia no detectada en el presente informe.

# Executive summary

**Title:** Efficacy, safety and efficiency of stereotactic body radiation therapy applied with reference markers in oncology.

**Authors:** Beatriz Carmona Hidalgo, Lorena Aguilera Cobos, María Piedad Rosario Lozano and Juan Antonio Blasco Amaro.

## Introduction

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a technology that involves delivering high doses of radiation, in few sessions and with high precision, to a specific tumor localization minimizing radiation exposure to adjacent healthy tissues. Reference or fiducial markers are small radiopaque objects placed inside or around the tumor to mark the target area of radiation to ensure precise localization of the tumor, prevent external anatomy movements, and provide more targeted radiation delivery during oncology treatments. Their placement is not compulsory, but they could help to improve the precision of the SBRT procedure and reduce the toxicity compared to conventional radiotherapy techniques.

## Objective

The objective is to evaluate the efficacy, safety and efficiency of SBRT technology along with reference markers in the treatment of cancer patients, preferably with liver neoplasia.

## Method

An exploratory literature search was conducted to identify SRs and HTA reports. It was found that the evidence related to the proposed preferred clinical indication was scarce. Therefore, a SR of the literature was carried out including observational studies and RCTs, and the range of oncological conditions was expanded. The following reference databases were consulted up to September 2024 (with open-source and controlled language): Medline (Ovid), Embase, Cochrane Library, WOS (SCI), INAHTA, and CINAHL. The CDA-AMC website and the AHRQ, ICTPR, NICE, RedETS, Clinical Trials, and Trip DataBase databases were also explored as complementary resources. Likewise, secondary manual searches were conducted to identify additional studies. Study selection, data extraction, and quality analysis were performed independently by peer review. The results were synthesized qualitatively. Study quality was assessed using AMSTAR-2 tool for systematic reviews and NOS tool for cohort studies.

## Results

Of a total of 1,732 references retrieved, ten studies were included, nine were retrospective observational studies (liver, lung, pancreatic, and prostate cancer), and one SR with MA (prostate cancer). Three ongoing RCTs were also located (liver and prostate cancer). The evidence identified is limited, in terms of patient clinical and demographic conditions, the image technologies applied with the index test (SBRT), the absence of comparators, and the presence or absence of fiducial markers. Three studies have good quality, six low quality, and one critically low quality.

Two prostate cancer studies were identified: a SR with MA and a retrospective cohort. In the SR the authors evaluated the rates of GU and GI toxicity in patients treated with SBRT technology with adaptative RM or CT guidance and reference markers. The analysis showed that the risk of short-term GU and GI adverse events decreased with RM guidance, 16 % and 4 %, compared with CT and fiducial markers, 28 % and 9 %, respectively. Among CT studies, when comparing the use or not of markers, the decrease in GU and GI toxicity was not statistically significant. The cohort study evaluated the distribution of radiation dose in the tumor area using RM or IGRT with fiducial markers, and the associated adverse events. RM showed higher precision in the restriction zone, rate of 98 %, similar to IGRT guidance with reference markers (98 %). However, IGRT without markers showed lower compliance rate (62 %) indicating higher probability of radiation in healthy tissues. No serious adverse events were reported.

Two retrospective cohorts of NSCLC patients were identified. The outcomes evaluated were local control and survival rates, and adverse events in patients treated with SBRT with or without fiducial markers. The first cohort used two guidance techniques: 1) *Synchrony®* SBRT guidance with the insertion of two types of fiducial markers (gold coiled and spherical), and 2) *Xsight®* Spine guidance without fiducial markers. The probability of local control, disease-free survival, and overall survival were similar at 2 and 5 years, with no statistically significant differences between the groups with or without fiducial markers. No serious adverse events were reported, except for the insertion of spherical gold markers due to intrathoracic implantation. In the second cohort, the rates of local control, disease-free survival, and overall survival at 2 years did not show statistically differences with a reference marker-guided system (*Synchrony® Respiratory Motion Tracking System*) compared to two non-marker methods (*Xsight® Spine Tracking System* o *Xsight® Lung Tracking System*). No serious adverse events were reported.

A retrospective cohort of pancreatic cancer patients was identified. Local recurrence, overall survival, metastasis-free survival, recurrence-free survival, progression-free survival, and adverse events were evaluated for

SBRT with or without fiducial marker implantation. None of the variables showed statistically significant differences when comparing the two groups. No serious adverse events were reported.

Regarding liver cancer, five studies were identified which evaluated local control, disease progression and survival rates, and adverse events at 1 and/or 2 years after SBRT treatment with or without fiducial marker implantation. One study analyzed the prognostic factors associated to local control and overall survival. Only one study included a comparator group with and without markers. In the remaining four studies all patients had implanted markers. The comparison revealed that the overall survival rate of patients with reference markers was more favorable than without markers (72.6 % vs. 42.1 %, respectively,  $p = 0.013$ ). In the remaining studies, the presence of markers offered acceptable control, overall survival, and disease-free survival rates, but without the possibility of comparison. No serious adverse events associated with the intervention or marker implantation were detected.

Additionally, three ongoing RCTs were identified. Two studies evaluated GU and GI toxicity, local control and survival rates, and quality of life in patients with prostate cancer undergoing different radiotherapy techniques compared with SBRT, with or without fiducial markers implantation. The third study was focused on evaluating the efficacy and safety of fiducial marker implantation along with SBRT for the treatment of liver cancer.

## Conclusions

The SR identified studies with limited evidence on the efficacy and safety of SBRT technology along with fiducial markers. No studies on efficiency were identified. Nine studies about prostate, pancreatic, lung and liver cancer are retrospective observational studies (4 without a comparator group) that evaluate local tumor control, survival, disease progression, recurrence, toxicity, and/or delimitation of the applied radiation doses. One study is a SR with MA which evaluates the differences in the use of fiducial markers with SBRT on GU and GI toxicity in patients with prostate cancer. The studies show variability in terms of the patients' clinical indications, presence of markers and comparators, and guidance techniques along with SBRT. The quality assessment resulted in low and critically low quality in seven of the analyzed studies.

The application of SBRT technology along with fiducial markers would be an effective first-line alternative for the treatment of cancer patients, or for those in whom surgery is not possible or whose are clinically compromised. The use of fiducial markers would allow more precise and controlled radiation dose. Their use is associated with non-severe adverse events. However, due to the limited evidence identified in the SR, an

evaluation of the efficacy and safety of SBRT technology with reference markers has not been possible in order to obtain consistent conclusions.

Prospective studies with larger numbers of patients and different clinical conditions are needed to compare SBRT technology with and without the implantation of fiducial markers, to determine the efficacy and influence of the markers in the presence of adverse events derived from their implantation and/or type. Likewise, it would be recommended for these studies to include organizational, economic, and patient perspective aspects, evidence not detected in this report.

# Justificación

Después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo, representando la Oncología Radioterápica un papel esencial en su tratamiento. Se ha estimado que los servicios de radioterapia van a aumentar en los próximos años debido al incremento de la incidencia de nuevos cánceres en toda Europa: alrededor de 4 millones de pacientes podrán necesitar radioterapia en el año 2025. Sin embargo, la Oncología Radioterápica es percibida como una modalidad muy costosa para los sistemas sanitarios debido principalmente al elevado coste del equipo, y al personal altamente especializado que requiere (1).

La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, por sus siglas en inglés, *stereotactic body radiation therapy*) es una tecnología que consiste en administrar elevadas dosis de radiación por fracción corporal y en pocas sesiones (normalmente entre 1 y 5), con modulación de la intensidad y alta precisión sobre la zona tumoral, disminuyendo de manera importante la radiación aplicada a tejidos sanos adyacentes. La identificación de la lesión se puede llevar a cabo mediante múltiples técnicas de imagen como la tomografía computarizada (CT), resonancia magnética (RM) y/o tomografía por emisión de positrones (PET), entre otras (2). La SBRT proporciona tasas de control local muy altas en comparación con técnicas convencionales de radioterapia, y con menor riesgo de complicaciones severas ya que se evita irradiar lesiones próximas a órganos críticos. Las dosis de radiación se calculan de forma precisa teniendo en cuenta las heterogeneidades y el volumen de la zona a tratar (3).

El desarrollo de esta tecnología comenzó a partir de 1950 para tratar afectaciones cerebrales inmóviles como tumores intracraneales y más adelante, metástasis cerebrales. Posteriormente, en la década de 1990, SBRT comenzó a aplicar los mismos principios de la radiocirugía cerebral a tumores fuera del cerebro. El avance en los métodos de inmovilización del paciente, el ajuste con los ciclos respiratorios y las técnicas de radioterapia guiada por imagen (IGRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT), posibilitaron tratamientos de alta precisión en localizaciones extracraneales (2). La SBRT se aplica como tratamiento de tumores oligometastásicos, tumores en estadios muy iniciales o en recidivas tumorales en zonas previamente radiadas donde la cirugía en el paciente no es posible. Entre las patologías tratadas destacan el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), hepatocarcinomas (HCC), cáncer de próstata, riñón y páncreas (4). También se ha aplicado SBRT en cáncer de mama y neoplasias de columna, aunque en menor medida. La SBRT requiere los esfuerzos coordinados de un equipo clínico de Oncología Radioterápica durante el proceso de evaluación y tratamiento del

paciente, aunque otras áreas médicas pueden participar ofreciendo asistencia derivada de su propia capacitación y experiencia en subespecialidades como neurocirugía, neumología y medicina interna, entre otras (2,4). El equipo debe incluir el siguiente personal:

- Oncólogo/a radioterápico/a: especialista médico/a que diagnostica el tipo de cáncer y evalúa el mejor tratamiento.
- Radiofísico/a hospitalario/a: especialista que planifica el tratamiento para una aplicación segura y efectiva.
- Técnico/a especializado/a en radioterapia y dosimetría: especialistas que contornean los volúmenes a tratar, realizan pruebas de imagen de simulación y administran el tratamiento.
- Enfermería especializada: profesionales que proporcionan atención integral al paciente y ofrecen soporte emocional a lo largo de todo el proceso terapéutico.

Para mejorar la eficacia y seguridad de SBRT, los marcadores de referencia o fiduciales han cobrado un especial protagonismo en el ámbito médico. Son objetos radiopacos muy pequeños que se colocan dentro o alrededor de la zona tumoral con ayuda de agujas para marcar el área en la que se van a aplicar los haces de radiación y dirigir de forma más localizada la radiación durante los tratamientos oncológicos. Podrían ayudar a mejorar el procedimiento radioterápico aumentando la eficacia/efectividad de SBRT con una reducida toxicidad en el paciente y presentando menor riesgo que las clásicas biopsias (5,6). Aunque se han reportado casos de migración de los marcadores después de su implantación, no se han detectado eventos adversos graves (7).

El cáncer de hígado es una de las patologías oncológicas más comunes en las que se aplica SBRT debido a su elevada incidencia y mortalidad a nivel mundial (entre 500.000 y 1 millón de nuevos casos anuales). El procedimiento estándar para su tratamiento implica cirugía con resección parcial o total del órgano seguido de trasplante, aunque sólo una pequeña parte de los pacientes son candidatos debido al avanzado grado de extensión de la enfermedad o comorbilidades previas que hacen que la supervivencia a largo plazo se mantenga por debajo del 20 % (2,8). Ensayos prospectivos de fase I y II han mostrado excelentes tasas de control local en pacientes tratados con SBRT con bajas tasas de complicaciones, pero aún quedaría por determinar si la presencia de marcadores de referencia mejoraría la eficacia de SBRT en este tipo de patologías (8,9).

Se requiere una revisión sistemática para identificar la evidencia disponible y evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de SBRT con marcadores de referencia en tratamientos oncológicos, preferentemente neoplasias hepáticas. Este informe surge a petición de la Comisión de

Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Esta evaluación ha sido realizada por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, bajo petición del Ministerio de Sanidad.



# Introducción

## Carga de la enfermedad

A nivel mundial el cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad. 20 millones de casos nuevos y casi 10 millones de muertes tuvieron lugar en 2022 en todo el mundo según GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*) y se espera que la prevalencia alcance los 28,4 millones de casos en 2.040 (10). En 2022 el cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte con 1,8 millones de muertes (18,7 %), seguido de colorrectal (9,3 %), hígado (7,8 %), mama (6,9 %) y estómago (6,8 %). En mujeres el cáncer de mama es el que presenta mayor incidencia y mortalidad, seguido de pulmón y colorrectal. En hombres destacan el de pulmón, próstata y colorrectal. El cáncer de hígado primario fue el sexto cáncer más diagnosticado y la tercera causa principal de muerte en todo el mundo, con aproximadamente 900.000 casos nuevos y 830.000 muertes. Las tasas de incidencia y mortalidad son de 2 a 3 veces más altas entre los hombres que entre las mujeres. El cáncer de hígado primario incluye carcinoma hepatocelular (entre el 75 % – 85 % de los casos) y colangiocarcinoma intrahepático (10 % – 15 %). Los principales factores de riesgo son la infección crónica por el virus de la Hepatitis B o C, la contaminación alimentaria con aflatoxina, el consumo excesivo de alcohol, el sobrepeso, la diabetes tipo 2, el tabaquismo y el síndrome metabólico (10).

En España, según los datos de incidencia disponibles en REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) (11) y los datos de mortalidad proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística, en 2023 un 26,5 % de todas las defunciones fueron a causa del cáncer. Se espera que en 2025 el tumor más frecuente sea el de colon y recto con un total de 44.573 nuevos casos con una tasa ajustada a la población mundial (TAm) de 37,3 expresada por año y por 100.000 habitantes. Le siguen el cáncer de pulmón con 34.506 nuevos casos y una TAm de 3,4, el de vejiga con 22.435 casos (TAm de 18,8) y el de páncreas con 10.338 nuevos casos (TAm de 8). El cáncer de hígado se ha estimado en 6.800 nuevos casos (TAm de 6,1), manteniendo mayor incidencia en hombres que en mujeres (5.278 casos frente a 1.522, respectivamente) (11).

## Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

El hepatocarcinoma (HCC) es el cáncer de hígado más común. El tratamiento implica una resección hepática parcial o un trasplante de hígado. Desafortunadamente, solo una reducida población de pacientes con HCC son candidatos a cirugía debido al avanzado estado de la enfermedad o la debilitada función hepática. El paciente sin posibilidad de cirugía es tratado con terapias locales, como la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización transarterial o la radioembolización transarterial (12). La radioterapia (RT), que ha sido empleada como uno de los principales tratamientos contra el cáncer, se basa en la utilización de altas dosis de radiación ionizante para eliminar las células cancerosas (13). El dispositivo utilizado para aplicar RT es el acelerador lineal LINAC que dispone de un cañón de electrones constituido por un filamento incandescente que genera un haz de electrones acelerados mediante microondas. La radiación generada no es específica y se aplica tanto a las zonas diana como a tejidos sanos que se encuentran en las proximidades. Por ello, el principal objetivo de la RT se centra en optimizar el proceso y así evitar el daño en los tejidos no cancerosos colindantes. El desarrollo de nuevas tecnologías más eficientes en los últimos años ha permitido mejorar este procedimiento de radiación. La RM o CT son modalidades de imagen usadas para la planificación y diseño del tratamiento de radioterapia que obtienen imágenes tridimensionales y permiten una planificación más detallada. Se obtienen cortes tomográficos de la zona a tratar y se delimitan los campos en los que aplicar las dosis más altas y aquellas áreas que deben ser preservadas (14). Posteriormente surgió la IMRT, método basado en la planificación inversa que permite un ajuste más preciso. Los volúmenes de interés son el volumen tumoral macroscópico (GTV), el volumen tumoral clínico (CTV) y el volumen de planificación (PTV) (15).

La IGRT consiste en el uso de varias modalidades de imagen para alcanzar una concordancia entre la anatomía del paciente y el tratamiento de RT. Las técnicas de imagen pueden dividirse en sistemas basados o no en radiación. Los sistemas no basados en radiación incluyen seguimiento electromagnético, ultrasonido y sistemas de RM. Los sistemas basados en radiación incluyen seguimiento estático y en tiempo real (RTRT) (16). El registro preciso de objetivos tumorales es posible mediante dispositivos de control de movimiento: de acotación (*gating*), de restricción (*damping*) y de seguimiento (*tracking*). *Gating* compensa el movimiento del tumor por la respiración del paciente activando el haz de radiación en momentos concretos. *Damping* restringe el movimiento respiratorio por compresión diafragmática. *Tracking* permite sincronizar el haz de radiación con el objetivo en movimiento (17).

SBRT permite modular la dosis de radiación, variando entre dosis altas o minimizándola, cuando es innecesaria. Requiere del empleo de sistemas de IGRT para verificar y administrar con precisión los haces de radiación a una ubicación concreta. Es una opción de tratamiento eficaz y segura para pacientes con cánceres no resecables y opciones de tratamiento curativas limitadas (18). Cada vez es más usada para el tratamiento del cáncer de hígado primario, así como para metástasis hepáticas (12,14). SBRT también se utiliza para el tratamiento de numerosos tumores sin posibilidad de cirugía como NSCLC (19), páncreas (20) y mama (21), como alternativa a la cirugía, incluso siendo operables, como en próstata (22) y metástasis (23), o escenarios clínicos que requieren re-irradiación de zonas previamente tratadas (24).

La obtención de imágenes es útil para evaluar los primeros cambios locales al tratamiento con radiación, lo que puede ayudar a tratamientos personalizados, como la escalada de dosis para maximizar el control del tumor, o para identificar a los pacientes con mayor riesgo, como en el caso de pacientes con HCC y complicaciones relacionadas con RILD (enfermedad hepática inducida por radiación) (25). Las características de la distribución de la dosis con SBRT incluyen un *punto de acceso* dentro del tumor que recibe una dosis sustancialmente más alta en comparación con la dosis de prescripción, de modo que los tejidos sanos a pocos milímetros del objetivo están recibiendo dosis más bajas. Tal gradiente permite la administración precisa de dosis ablativas de radiación en el transcurso de una a dos semanas. Dosis altas de SBRT y en pocas fracciones han demostrado buenas tasas de control local tanto para cáncer de hígado primario como metastásico (26).

La información anatómica de RM se está utilizando cada vez más para la planificación de SBRT. RM ofrece alta resolución espacial y cobertura hepática completa, con capacidad de adquirir varias imágenes funcionales que ofrecen información complementaria sobre perfusión tisular, función celular y microestructura. Se obtiene una excelente definición de alta resolución de la mayoría de las estructuras anatómicas en el abdomen, lo que permite una delineación precisa de GTV y OAR (órganos en riesgo) tanto para los cálculos de la dosis de tratamiento como para la evaluación de la respuesta del tumor al tratamiento (27). En la planificación actual del tratamiento del hígado con SBRT, RM a menudo se fusiona con CT para guiar la delineación del objetivo. Si bien la CT sigue siendo el caballo de batalla de la radioterapia, RM tiene varias ventajas, como la ausencia de exposición a radiación ionizante, el mayor contraste de tejidos, la disponibilidad de agentes de contraste específicos, y la capacidad de obtener imágenes anatómicas y funcionales dentro de un solo escaneo, como se ha mencionado anteriormente (28).

## Descripción de la tecnología

La radiocirugía estereotáctica se comenzó utilizando hace más de 30 años para tratar tumores o malformaciones vasculares en el cerebro. *GammaKnife®* (Elekta Instrument, Estocolmo, Suecia) se ha considerado el método de referencia en este campo, ya que permite un tratamiento seguro y altamente eficaz sin cirugía invasiva. Desarrollado en la década de 1950 por los neurocirujanos suecos Lars Leksell y Borje Larsson, *GammaKnife®* permite operar intracranialmente con radiación gamma en lugar de cirugía abierta gracias a una planificación tridimensional que administra una dosis única de radiación altamente focalizada en un área pequeña, sin afectar las estructuras críticas cercanas al objetivo. Se ha utilizado con éxito para tratar diversos tumores y afecciones benignas, como adenomas hipofisarios, pinealomas, meningiomas, condrosarcomas, malformaciones arteriovenosas, metástasis cerebrales y tumores gliales (29,30).

Derivado de este procedimiento, surgió *CyberKnife®* (Accuray, Sunnyvale, California), un sistema para tratamientos radioquirúrgicos compuesto por un brazo robótico con un acelerador lineal. Utiliza como sistema de IGRT rayos X ortogonales oblicuos que permite visualizar los marcadores de referencia implantados en el tumor para el seguimiento en tiempo real durante todo el ciclo de tratamiento. Desarrollado por el neurocirujano John Adler en 1994, fue aprobado por la FDA (Food Drugs Administration) en 1999 para tratamientos intracraeales y en 2001, para zonas extracraeales como pulmón, páncreas, columna vertebral, hígado, próstata y mama (31).

El primer sistema *CyberKnife®* para llevar a cabo SBRT fue un LINAC ligero (130 kg) de 6 mV, capaz de posicionar con un error radial total medio de menos de 0,6 mm. El segundo, con guía de imágenes en tiempo real, evita la necesidad de posicionar o inmovilizar rígidamente la lesión tratada. Las imágenes obtenidas con CT se guardan de forma electrónica para crear radiografías digitales. Estas radiografías muestran detalladamente la zona a tratar que, junto con los valores de translación y rotaciones anatómicas, permiten una mejor planificación del tratamiento (32,33). El brazo robótico compensa las diferencias, reorienta el haz de radiación y dispara rayos al objetivo desde numerosas direcciones. La duración del tratamiento varía entre 15 – 45 minutos y puede administrarse en una o varias fracciones según la afección a tratar y el tamaño del área afectada. A diferencia de otras formas de radiocirugía, que no pueden tratar lesiones mayores de 3 cm, *CyberKnife®* puede tratar tumores de hasta 6 cm y medir con una precisión de 0,1 mm (34). Sin embargo, la ubicación del tumor durante el ciclo respiratorio puede variar varios centímetros, lo que requiere un seguimiento adicional. Para ello, se utiliza *Synchrony®*, un sistema capaz de administrar radiación precisa durante todo el ciclo respiratorio. Dado que la relación

geométrica entre el marcador y el volumen del objetivo representa la mayor incertidumbre en el sistema de seguimiento *CyberKnife®*, la colocación óptima de los marcadores es esencial. Este sistema requiere la inserción de marcadores que actúen como puntos de referencia radiográficos internos que mantienen una relación fija dentro del tumor y entre sí. Su presencia mostraría reducciones en el error de posición cuando se compara con otros métodos de configuración convencionales sin corrección en la alineación con las vértebras y diafragma (35). La relación relativa entre los movimientos de la pared torácica y los marcadores se utiliza para crear un modelo predictivo que se actualiza continuamente durante todo el ciclo respiratorio (17).

Cuando el objetivo se mueve, este proceso detecta el cambio y corrige la orientación del haz en tiempo real. De forma adicional, este sistema también ofrece un segundo método de seguimiento que también compensa el movimiento respiratorio, *Xsight® Respiratory Tracking Systems*, sin la necesidad de implantación de marcadores (36). *Xsight® Lung* permite el seguimiento directo de los tumores en el pulmón, y *Xsight® Spine* localiza el tumor según su relación posicional la columna vertebral. *Multiplan®* es otra modalidad utilizada que permite planificar con exactitud los tratamientos de radioterapia junto con *CyberKnife®*, especialmente para escenarios complejos como cáncer de pulmón o grandes malformaciones arteriovenosas cerebrales (37).

## Tipos e implantación de marcadores de referencia

El procedimiento de implantación de los marcadores de referencia se lleva a cabo por un/a especialista en radiología intervencionista, aunque dependiendo de la localización, otros/as profesionales médicos/as pueden participar. La implantación consiste generalmente en una pequeña incisión en la piel junto con la administración de anestesia local en el área a tratar, o incluso se puede utilizar una sedación suave para ayudar al paciente a relajarse (36,38). Mediante guía por imagen (CT, ecografía) se inserta una aguja fina a través de la piel y se dirige hacia la ubicación cerca del tumor. Una vez que la punta de la aguja está en la posición correcta, se despliega el marcador y la aguja se retira con cuidado. Normalmente, se implantan de 3 a 5 marcadores dentro o alrededor del tumor primario o la lesión metastásica antes del tratamiento (generalmente a menos de 20 mm). De forma estándar, se usan marcadores de oro esféricos de 1, 3 o 5 mm y agujas de calibre 17 a 22. Los más comunes miden  $0,8 \times 5$  mm y se introducen percutáneamente con una aguja de calibre 19 (36). Los marcadores implantados se verifican posteriormente mediante radiografía el mismo día y el paciente generalmente puede regresar a casa poco después del procedimiento. Aquellos marcadores que migren se reinsertan en la misma sesión o durante un procedimiento y día diferentes.

Se recomienda un intervalo de una semana entre la colocación del marcador y la planificación por imagen para reducir la posibilidad de un registro incorrecto y garantizar una orientación precisa entre el marcador y el tumor (36).

Dependiendo de la localización anatómica del tumor, se han descrito varias técnicas de guiado, como CT (38,39), implantación quirúrgica (40), broncoscópica (41), endoscópica (42), transarterial (43), o con ayuda de ultrasonidos (44).

Los marcadores de referencia son estructuras radiopacas hechas de materiales biocompatibles. Los más comunes son de oro, platino y acero inoxidable. Los de oro suelen presentarse en forma de esferas o en espiral, y son los más usados debido a su excelente visibilidad y contraste de imágenes. Es común el uso de aleaciones de diferentes metales o con recubrimientos especiales para optimizar la visibilidad de imagen o facilitar su fijación en el tejido (38).

Antes de la planificación del tratamiento con SBRT, se realizan estudios de imagen (CT, RM, PET) para confirmar la posición de los marcadores y utilizarlos como base para definir el volumen del tumor y planificar la administración de la radiación. Para que el sistema de rayos X de *CyberKnife®* identifique marcadores individuales, es importante que no se superpongan en proyecciones oblicuas de 45°, ya que se interpretarían como un solo marcador. Este problema se evita obteniendo imágenes del tumor en 3D y colocando los marcadores en diferentes octantes. Se recomienda una separación mínima de 1,5 cm entre marcadores. Dado que la CT de planificación del tratamiento *CyberKnife®* utiliza un campo de visión de 20 cm, los marcadores colocados demasiado lejos del tumor podrían no ser adecuados. Los artefactos de los marcadores pueden oscurecer por completo un tumor pequeño, especialmente en tumores con bajo contraste entre el tumor y el parénquima. En estos casos, es preferible colocarlos en la periferia del tumor en lugar de directamente en el interior. Para aumentar la visibilidad y evitar estos problemas, en ocasiones, se lleva a cabo la fusión de las imágenes de CT con PET (34,37).

Aunque la implantación de los marcadores es un procedimiento mínimamente invasivo, en ocasiones aparecen complicaciones inherentes a todo procedimiento quirúrgico, como hemorragia, dolor, inflamación, infección o daño a estructuras cercanas. El estado clínico previo del paciente, la zona de implantación, localización, tipo de marcador, experiencia del especialista, vasculatura cercana y/o la capacidad de imagen de la tecnología utilizada, son otros aspectos a tener en cuenta durante su colocación (45,46). Los pacientes con cáncer de pulmón o hígado pueden ser particularmente vulnerables dando lugar a complicaciones como neumotórax o descompensación hepática, respectivamente (36).

# Objetivo

El objetivo principal es evaluar la eficacia / efectividad, seguridad y eficiencia de la tecnología SBRT aplicada con marcadores de referencia en el tratamiento de pacientes oncológicos, preferentemente con neoplasias hepáticas.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

***¿Qué eficacia, seguridad y eficiencia ofrece la tecnología SBRT aplicada junto con marcadores de referencia en el tratamiento de pacientes oncológicos con respecto a su aplicación sin marcadores?***



# Metodología

## 1. Tipo de estudio

En la elaboración de este informe se ha realizado una revisión sistemática de la literatura hasta septiembre de 2024 sin límite de fecha, respondiendo a la pregunta de investigación planteada previamente, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA (47).

## 2. Búsqueda

Para la revisión de la evidencia científica se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales Medline (Ovid), Embase, Cochrane Library, WOS (SCI), INHATA y CINAHL. También se consultaron recursos complementarios como TripDataBase, Clinical Trials y ICTPR, así como las principales webs de agencias internacionales: NICE, CDA-AMC, AHRQ y RedETS.

Para la identificación de los estudios se empleó lenguaje controlado (descriptores) y terminología libre (*neoplasms, carcinoma, tumor, nodules, radiosurgery, radiotherapy, stereotactic, reference standards, fiducial markers*), adaptándose la estrategia inicial a la sintaxis de cada base de datos. Estas búsquedas no fueron limitadas por tipo de estudio debido a la escasa evidencia localizada en una búsqueda preliminar referente al uso de la tecnología SBRT con marcadores de referencia en oncología. Las estrategias utilizadas están disponibles en el Anexo 1.

Así mismo, se realizaron búsquedas manuales secundarias de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias anteriormente descritas, con objeto de identificar estudios adicionales.

## 3. Criterios de selección de los artículos recuperados

### Criterios de inclusión

- Población: Pacientes oncológicos (preferentemente con neoplasias hepáticas) tratados con SBRT y colocación previa de marcadores de referencia.
- Intervención: Tecnología SBRT con marcadores de referencia para tratamiento oncológico.

- Comparador: tecnología SBRT sin colocación previa de marcadores de referencia o cualquier tecnología de radioterapia usada como tratamiento oncológico sin colocación previa de marcadores de referencia.
- Resultados:
  - Eficacia / efectividad: señalización de la zona tumoral, delimitación del campo de radiación, tasa de éxito en la delimitación, progresión de la enfermedad, supervivencia, estancia hospitalaria, calidad de vida.
  - Seguridad: eventos adversos a corto, medio y largo plazo.
  - Eficiencia: costes del procedimiento, impacto presupuestario y coste-efectividad
  - Aspectos organizativos: personal, infraestructuras, logística.
- Diseño: Revisiones sistemáticas (con o sin metaanálisis), informes de síntesis, ensayos clínicos, estudios de evaluación económica y estudios observacionales.

La selección de los artículos fue realizada de manera independiente por dos investigadoras siguiendo los criterios de inclusión y exclusión. Un tercer revisor participó en el proceso en caso de discrepancias. Durante la selección de los artículos, en primer lugar, se priorizaron aquellos que trataban sobre neoplasias hepáticas, ya que fue la patología establecida como preferente. Debido a la escasez de evidencia, se optó por incluir estudios que cumplieran con los criterios de inclusión indicados anteriormente para otros tipos de patologías oncológicas que implicaran el uso de la tecnología SBRT con marcadores de referencia y reportaran datos sobre las variables de resultados buscadas.

## Criterios de exclusión

- Estudios que incluyan tecnologías diferentes a SBRT.
- Estudios que no incluyan pacientes con implantación de marcadores de referencia.
- Estudios con variables de resultados que no aporten información sobre eficacia, seguridad o eficiencia de las variables de interés establecidas.
- Estudios no originales o narrativos: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación, comunicaciones o congresos o conferencias.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro* o modelos tisulares.
- Idioma diferente a español o inglés.

## 4. Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por dos investigadoras independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores, tipo y duración del seguimiento, principales variables de resultados (progresión de la enfermedad, control de la enfermedad, supervivencia global y libre de enfermedad, recurrencia, metástasis a distancia, delimitación de la zona de radiación), y eventos adversos asociados.

## 5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadoras resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Dicha evaluación se realizó con la herramienta AMSTAR-2 (48), en el caso de las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Para la evaluación de los estudios de cohortes se usó la herramienta NOS (49).



# Resultado

## Resultado de la búsqueda

En la búsqueda tanto en bases de datos referenciales como en recursos complementarios se identificaron un total de 1.732 estudios. Del total, se descartaron 215 documentos duplicados, quedando un número final de 1.517 estudios. Se realizó una primera selección independiente por pares en base a título y resumen, descartándose inicialmente 1.464 por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. Las discrepancias se solucionaron por consenso. De los 53 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 10 para su análisis.

El esquema de flujo de selección de referencias se muestra en el Anexo 2. Los estudios excluidos tras su lectura a texto completo, así como los motivos de su exclusión se detallan en el Anexo 3.

## Características de los estudios incluidos

De los diez estudios incluidos, uno corresponde a una RS con MA (50) y nueve a estudios de cohortes retrospectivos. Estos estudios recogen las siguientes indicaciones oncológicas: próstata (50,51), pulmón (52,53), páncreas (54) e hígado (55-59).

Las variables de resultados analizadas entre los estudios mostraron variabilidad. Éstas fueron control local del tumor, progresión de la enfermedad, supervivencia, metástasis, delimitación de las dosis de radiación y eventos adversos. De la misma forma, los datos sobre las técnicas de guiado para la inserción de los marcadores pre-SBRT y seguimiento post-SBRT, así como los tipos y número de marcadores tampoco mostraron homogeneidad, considerando, además, que en no todos los estudios se reportaban datos sobre estas variables.

## Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Se ha incluido una RS con MA (50) que comparó las tasas de toxicidad aguda en el aparato genitourinario (GU) y gastrointestinal (GI) en pacientes con cáncer de próstata después de la aplicación de SBRT con la modalidad *CyberKnife®* y dos sistemas de guiado diferentes: resonancia magnética adaptativa (MRg-A-SBRT) y tomografía computarizada (CT-SBRT). La primera técnica permite delimitar un contorno más preciso de la próstata y los órganos cercanos en riesgo. Crea una planificación adaptada a los cambios anatómicos con un seguimiento a tiempo real para la administración del haz

de radiación (sistema LINAC) en comparación con las tecnologías más tradicionales como CT, que usa marcadores de referencia para delimitar la zona tumoral. Los resultados mostraron reducciones significativas en las toxicidades GU y GI en los pacientes tratados con RM. Sin embargo, en este estudio no se usó la radioterapia adaptativa diaria que es una de las ventajas más importantes que ofrecen los aceleradores lineales de RM y las tecnologías adaptativas introducidas recientemente. Los autores consultaron las bases de datos PubMed (MEDLINE) y Google Scholar. Incluyeron 29 estudios prospectivos entre 2018 y 2022 (9 para MRg-A-SBRT y 20 para CT-SBRT) con un total de 2.547 pacientes (329 para MRg-A-SBRT y 2.218 para CT-SBRT). Uno de los estudios incluidos con la intervención MRg-A-SBRT se encontraba en revisión por pares en el momento de realización de la RS, publicado en la actualidad (60). 18 de los estudios con 1.846 pacientes (83 % de los pacientes totales) con la tecnología CT-SBRT usaron marcadores de referencia. La variable de resultado analizada fue la toxicidad aguda en los aparatos GU y GI. No se reporta la evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

Las características de la revisión sistemática incluida están resumidas en la Tabla 1. Para mayor información sobre los estudios incluidos en la revisión sistemática, consultar el Anexo 4.

## Estudios observacionales

Se han incluido nueve estudios observacionales retrospectivos (51-59) que evaluaron la intervención SBRT junto con la aplicación o no de marcadores de referencia usando diferentes técnicas de guiado. Las indicaciones clínicas incluidas fueron cáncer de próstata (1 estudio con 40 pacientes), cáncer de pulmón (2 estudios con 361 pacientes), cáncer de páncreas (1 estudio con 96 pacientes) y cáncer de hígado (5 estudios con 363 pacientes). Las variables de resultados analizadas fueron la eficacia en términos de control local, progresión de la enfermedad, supervivencia global y libre de enfermedad, y la seguridad. En un estudio con 40 pacientes con cáncer de próstata la variable de resultado analizada fue la eficacia en términos de delimitación de la dosis de radiación. La toxicidad se midió usando la escala CTCAE en 8 de los estudios. En un estudio, no se especificó la escala usada.

En relación a las técnicas de guiado, los estudios hacían referencia a la radioterapia guiada por resonancia magnética (MRgRT) sin marcadores, y a CBCT (tomografía computarizada de haz cónico) y CT con el uso de marcadores. De la misma forma, 5 estudios hicieron referencia a sistemas de radioterapia robótica *CyberKnife®* que permiten el seguimiento tumoral en tiempo real mediante dos métodos: *Synchrony®*, que utiliza marcadores de referencia implantados cerca del tumor antes del tratamiento, o *Xsight® Tracking Systems* que permiten el seguimiento directo de los tumores sin marcadores. En cuanto a los tipos de marcadores de referencia utilizados entre los estudios, los más comunes fueron de tipo oro esféricos o espiral,

aunque no todos los estudios especifican la modalidad. 5 de los estudios comparan grupos de pacientes con o sin marcadores dentro de la cohorte principal. Uno de los estudios es una cohorte retrospectiva emparejada (55), en la que se comparan los pacientes incluidos con cáncer de hígado sometidos a SBRT con un grupo control de la misma cohorte, pero sometidos a otras intervenciones o sin intervención. En los 4 estudios restantes, no hay grupos de comparación, los marcadores son implantados en todos los pacientes previamente a la intervención con SBRT.

Detalles de los estudios observacionales incluidos están resumidos en la Tabla 2.

## Estudios en marcha

Se han identificado tres ECAs en progreso resumidos en la Tabla 3. Dos de ellos, NCT0338645 (61) y NCT04384770 (62), incluyen pacientes con cáncer de próstata. El primero, en fase de reclutamiento, tiene como objetivo comparar la toxicidad GU y GI, la ratio de control local, los marcadores bioquímicos y la calidad de vida de los pacientes sometidos a tres técnicas de radioterapia: 1) SBRT, 2) hipofraccionamiento moderado y 3) RT + SBRT(BOOSTER) con marcadores de referencia. El segundo, en fase de realización con una cohorte de 156 pacientes, tiene como objetivo comparar la toxicidad GU y GI, supervivencia y calidad de vida de los pacientes sometidos a SBRT guiada por RM en comparación con SBRT guiada por CT junto con marcadores de referencia. El tercer ECA, ChiCTR2300072236 (63), en fase de realización, cuenta con una cohorte de 60 pacientes con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad en la implantación de marcadores de referencia tipo oro con otros materiales en el tratamiento de neoplasias malignas en el hígado con SBRT.

**Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas incluidas**

Cáncer de próstata					
Autor, año (país)	Bases de datos consultadas / fecha de búsqueda	Criterios de selección	Nº de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Medidas de resultado
Leeman <i>et al.</i> , 2023(50) (Estados Unidos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed (MEDLINE) y Google Scholar</li> <li>Enero 2018 – Agosto 2022</li> </ul>	<p><b>Diseño estudios:</b> ensayos clínicos prospectivos</p> <p><b>Población:</b> cáncer de próstata</p> <p><b>Intervención:</b> MRg-A-SBRT</p> <p><b>Control:</b> CT-SBRT con y sin marcadores de referencia</p> <p><b>Exclusión:</b> análisis retrospectivos, estudios &lt; 10 pacientes, estudios de terapia de protones, estudios de SBRT junto con radioterapia de haz externo, reirradiación o postoperatoria. Estudios anteriores a 2018</p>	<p>29 estudios (9 MRg-A-SBRT y 20 CT-SBRT)</p> <p>2.547 pacientes (329 MRg-A-SBRT y 2218 CT-SBRT)</p> <p>18 de los estudios CT-SBRT usaron marcadores de referencia (1.846 pacientes)</p> <p>1 estudio de MRg-A-SBRT con 14 pacientes en revisión por pares fue incluido</p>	ND	<p><b>Seguridad:</b></p> <p>Toxicidad aguda GI y GU (grado 2 o superior)</p> <p>Escalas CTCAE (25 estudios), RTOG (3 estudios), y EDRTC (1 estudio)</p>

SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; CTCAE: criterios de terminología común para eventos adversos; CT-SBRT: radioterapia corporal estereotáctica guiada por tomografía computarizada; GI: aparato gastrointestinal; GU: aparato genitourinario; MRg-A-SBRT: radioterapia corporal estereotáctica adaptativa guiada por resonancia magnética; RTOG/EDRTC: *radiation therapy oncology group / European Organization for Research and Treatment of Cancer*; ND: datos no reportados.

**Tabla 2. Características de los estudios observacionales incluidos**

Estudio	País Año	Diseño, centro, fecha de estudio	N	Criterios de inclusión / exclusión	Intervención	Resultados
<b>Cáncer de próstata</b>						
Nicosia et al. (51)	Italia 2021	Cohorte retrospectiva ND 2014-2020	40	<b>I:</b> pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo a intermedio tratados con SBRT; dosis total prescrita de 35 Gy en 5 fracciones; volumen de próstata < 80 cc; ausencia de prótesis de cadera; finalización de todo el curso de RT; disponibilidad de todas las imágenes CBCT o RM  <b>E:</b> ND	SBRT con la implantación o no previa de marcadores de referencia  Guiado MRgRT (no marcadores de referencia) o CBCT (con inserción o no de marcadores) previo a SBRT	<b>Eficacia:</b> Delimitación dosis radiación (variación DHV, CTV, violación restricciones de radiación)
<b>Cáncer de pulmón</b>						
Oudin et al. (52)	Francia 2023	Cohorte retrospectiva <i>Institut de Cancérologie de Lorraine</i> 2013-2016	294	<b>I:</b> pacientes mayores de 18 años con cáncer de pulmón (NSCLC) en estadio I o metástasis pulmonares derivadas de otro cáncer. Seguimiento mínimo de 1 mes  <b>E:</b> ND	SBRT ( <i>CyberKnife</i> <sup>®</sup> ) con la implantación o no previa de marcadores de referencia  Guiado <i>Synchrony</i> <sup>®</sup> (inserción de marcadores oro esféricos o espiral) o <i>Xsight<sup>®</sup> Spine</i> (no marcadores de referencia, médula espinal para localización del tumor) previo SBRT  PET-CT para seguimiento posterior a SBRT	<b>Eficacia:</b> Control local, supervivencia  <b>Seguridad:</b> Eventos adversos
Kelley et al. (53)	Estados Unidos 2015	Cohorte retrospectiva <i>North Shore Radiation Therapy Long Island</i> 2010-2013	67	<b>I:</b> pacientes con cáncer de pulmón (NSCLC) en estadio temprano o intermedio no operable  <b>E:</b> ND	SBRT ( <i>CyberKnife</i> <sup>®</sup> ) con la implantación o no previa de marcadores de referencia  Guiado <i>Xsight<sup>®</sup> Tracking Systems</i> (no marcadores de referencia), o <i>Synchrony</i> <sup>®</sup> con marcadores de referencia. CT o PET-CT para seguimiento posterior a SBRT	<b>Eficacia:</b> Control local, progresión de la enfermedad, supervivencia  <b>Seguridad:</b> Eventos adversos

**Tabla 2. Características de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Estudio	País Año	Diseño, centro, fecha de estudio	N	Criterios de inclusión / exclusión	Intervención	Resultados
<b>Cáncer de páncreas</b>						
<b>Moningi et al. (54)</b>	Estados Unidos 2021	Cohorte retrospectiva <i>The University of Texas MD Anderson Cancer Center</i> 2016-2019	96	<b>I:</b> pacientes con cáncer de páncreas <b>E:</b> pacientes con metástasis y cirugía previa	SBRT con la implantación o no previa de marcadores de referencia  Guiado CBCT o CT previo a SBRT  Seguimiento CT posterior a SBRT	<b>Eficacia:</b> Recurrencia local, progresión de la enfermedad, supervivencia  <b>Seguridad:</b> Eventos adversos
<b>Cáncer de hígado</b>						
<b>Huang et al. (55)</b>	China 2012	Cohorte retrospectiva emparejada <i>Tri-Service General Hospital</i> 2008-2009	174	<b>I:</b> pacientes con cáncer de hígado (HCC) recurrente inoperable; valores ECOG de 0 a 2  <b>E:</b> ND	SBRT ( <i>CyberKnife</i> <sup>®</sup> ) con la implantación previa o no de marcadores de referencia  CT para guiado previo a SBRT  CT o RM para seguimiento posterior a SBRT	<b>Eficacia:</b> progresión de la enfermedad, supervivencia  <b>Seguridad:</b> Eventos adversos
<b>Gerum et al. (56)</b>	Alemania 2018	Cohorte retrospectiva ND 2011-2016	55	<b>I:</b> pacientes con cáncer de hígado (HCC o MD); tratamientos previos (cirugía, RFA, TACE, SIRT)  <b>E:</b> ND	SBRT con la implantación previa de marcadores (VISICOIL) con guiado CT y CBCT  CT o RM para seguimiento posterior a SBRT	<b>Eficacia:</b> Control local, progresión de la enfermedad, supervivencia  <b>Seguridad:</b> Eventos adversos

**Tabla 2. Características de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Estudio	País Año	Diseño, centro, fecha de estudio	N	Criterios de inclusión / exclusión	Intervención	Resultados
<b>Cáncer de hígado</b>						
<b>Hanazawa et al. (57)</b>	Japón 2017	Cohorte retrospectiva <i>Yamaguchi University Hospital</i> 2012-2015	17	<b>I:</b> pacientes con cáncer de hígado (HCC); valores ECOG de 0 a 2; clasificación Child-Pugh A o B; lesión ≤ 5cm sin metástasis; ninguna otra modalidad de tratamiento (cirugía, ablación por radiofrecuencia o quimio-embolización arterial transcatéter); ausencia de ascitis grave <b>E:</b> ND	SBRT con la implantación previa de marcadores de referencia Marcador tipo espiral (VISICOIL) 1,1x5 mm insertado con guiado CT Seguimiento en tiempo real de SBRT con el sistema RTRT CT para seguimiento posterior a SBRT	<b>Eficacia:</b> Control local, progresión de la enfermedad, supervivencia <b>Seguridad:</b> Eventos adversos
<b>Berkovic et al. (58)</b>	Belgica 2017	Cohorte retrospectiva <i>Liege University Hospital</i> 2010-2015	42	<b>I:</b> pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas inoperables; cualquier modalidad previa de tratamiento <b>E:</b> pacientes con ascitis, tumores > 6 cm de diámetro no controlados; expectativa de vida < 6 meses; valores RILD o toxicidad de grado 3 en caso de reirradiación	SBRT ( <i>CyberKnife</i> ®) con la implantación previa de marcadores de referencia Marcador radio-opaco (3 mm) insertado con guiado CT Seguimiento en tiempo real de SBRT con <i>Respiratory Tracking System</i> CT o RM para seguimiento posterior a SBRT	<b>Eficacia:</b> Control local, progresión de la enfermedad, supervivencia <b>Seguridad:</b> Eventos adversos
<b>Bibault et al. (59)</b>	Francia 2013	Cohorte retrospectiva ND 2007-2011	75	<b>I:</b> pacientes con cáncer de hígado (HCC), valores ECOG de 0 a 2; clasificación Child-Pugh A5-B8; no elegibles para cirugía, TACE, RFA, o sorafenib <b>E:</b> ND	SBRT ( <i>CyberKnife</i> ®) con la implantación previa de marcadores de referencia Marcador tipo oro (0,88 x 5 mm) insertado con guiado CT Seguimiento en tiempo real de SBRT con el sistema <i>MultiPlan</i> ® (movimientos del tumor) y <i>Synchrony</i> ® (respiración) CT o RM para seguimiento posterior a SBRT	<b>Eficacia:</b> Control local, supervivencia <b>Seguridad:</b> Eventos adversos

SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; CBCT: tomografía computarizada de haz cónico; cc: centímetros cúbicos; cm: centímetros; CT: tomografía computarizada; CTV: *clinical target volume*; DHV: histograma dosis-volumen; E: criterios de exclusión; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Gy: gray (dosis de radiación absorbida); HCC: carcinoma hepatocelular; I: criterios de inclusión; MD: enfermedad hepática oligometastásica; mm: milímetros; NSCLC: carcinoma de pulmón no microcítico; ND: no datos; N: número de pacientes; PET: tomografía por emisión de positrones; RFA: radiofrecuencia de ablación; RILD: enfermedad hepática inducida por radiación; RM: resonancia magnética; RTRT: sistema de radioterapia de seguimiento de tumores en tiempo real; RT: radioterapia; MRgRT: radioterapia guiada por resonancia magnética; SIRT: radioterapia interna selectiva; TACE: quimioembolización transarterial

**Tabla 3. Características de los estudios en marcha**

Nombre del estudio (código)	Patología de estudio	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión / exclusión	Intervenciones	Estado actual	Información de contacto
<b>Optimal Prostate Study (NCT03386045) (61)</b>	Cáncer de próstata	<p><b>Método:</b> Ensayo clínico aleatorizado de dos brazos con una cohorte inicial esperada de 214 pacientes</p> <p><b>Objetivos:</b> Comparar la toxicidad GU y GI (escala RTOG), ratio de control local (escáner PSMA), ratio de fallo bioquímico (indicador NADIR) y calidad de vida de pacientes con cáncer de próstata sometidos a tres técnicas de radioterapia diferentes: SBRT, hipofraccionamiento moderado y RT estándar + dos fracciones de SBRT(BOOSTER)</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hombres mayores de 18 años con adenocarcinoma de próstata</li> <li>Estado funcional ECOG de 0 a 2</li> <li>Pacientes aptos para irradiación de alta dosis, sin contraindicaciones para RM, marcapasos, o inserción de marcadores de referencia e hidrogel</li> <li>IPSS menor a 15</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con radioterapia pélvica previa o prostatectomía total previa</li> </ul>	<p><b>Brazo 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipofraccionamiento moderado o BOOSTER. Inserción de marcadores de referencia en la próstata (marcadores oro) e hidrogel para mejorar la localización de la zona tumoral y disminuir los efectos secundarios del tratamiento para los pacientes que reciban BOOSTER</li> </ul> <p><b>Brazo 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipofraccionamiento o SBRT</li> </ul>	En reclutamiento  Fecha inicio: 11/12/2017  Última actualización: 18/11/2023	Investigador principal: Andrew Kneebone  Contacto: Royal North Shore Hospital, St Leonards, New South Wales, Australia

**Tabla 3. Características de los estudios en marcha (continuación)**

Nombre del estudio (código)	Patología de estudio	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión / exclusión	Intervenciones	Estado actual	Información de contacto
<b>Magnetic Resonance Imaging-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer (Mirage): A Phase III Randomized Trial (NCT04384770) (62,64)</b>	Cáncer de próstata	<p><b>Método:</b> Ensayo clínico aleatorizado en fase III de dos brazos con una cohorte inicial de 174 pacientes y final de 156</p> <p><b>Objetivos:</b> Comparar la toxicidad GI y GU (escala CTCAE), supervivencia libre de recurrencia bioquímica y calidad de vida de pacientes con cáncer de próstata sometidos a SBRT guiada por RM en comparación con SBRT guiada por CT</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes hombres mayores de 18 años con adenocarcinoma de próstata</li> <li>• Pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos por encima de la bifurcación de las arterias renales, o los huesos u órganos viscerales (la enfermedad ganglionar identificada en PET-CT por PSMA por debajo de la bifurcación de las arterias renales es susceptible de tratamiento)</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con carcinoma neuroendocrino o de células pequeñas de próstata o evidencia de metástasis distante</li> <li>• Criocirugía previa, HIFU o braquiterapia de próstata</li> <li>• Radioterapia pélvica previa</li> <li>• Antecedentes de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o ataxia telangiectasia</li> <li>• Contraindicaciones para RM (dispositivos electrónicos o elementos metálicos implantados)</li> </ul>	<p><b>Brazo 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBRT guiada por CT e implantación de marcadores de referencia durante 14 días</li> </ul> <p><b>Brazo 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SBRT guiada por RM sin implantación de marcadores de referencia durante 14 días</li> </ul>	En estudio  Fecha inicio: 08/05/2020  Última actualización: 11/12/2024	Investigador principal: Amar Kishan  Contacto: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center. Los Angeles, California, United States

**Tabla 3. Características de los estudios en marcha (continuación)**

Nombre del estudio (código)	Patología de estudio	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión / exclusión	Intervenciones	Estado actual	Información de contacto
<b><i>Efficacy and safety of implanted fiducial markers in the treatment of liver malignancies with Cyberknife (ChiCTR2300072236) (63)</i></b>	Cáncer de hígado	<p><b>Método:</b> Ensayo clínico aleatorizado de dos brazos con una cohorte de 30 pacientes en cada brazo</p> <p><b>Objetivos:</b> evaluar la eficacia y seguridad en la implantación de marcadores de referencia en el tratamiento neoplasias malignas en el hígado con SBRT (<i>CyberKnife</i>®)</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes de ambos性s entre 18 – 75 años con diagnóstico clínico de neoplasias malignas hepáticas (incluido cáncer hepático primario y metástasis hepáticas)</li> <li>Pacientes con tumor intrahepático único con un diámetro tumoral ≤ 10 cm, o no más de 3 lesiones tumorales intrahepáticas con un diámetro de todas las lesiones ≤ 10 cm</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con radioterapia epigástrica previa</li> <li>Pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh grado C), ascitis o encefalopatía hepática en los que la supervivencia sea inferior a 3 meses</li> <li>Pacientes con bajos niveles de glóbulos blancos o plaquetas (glóbulos blancos &lt; 3 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>Pacientes alérgicos al yodo</li> <li>Estado funcional ECOG &gt; 2</li> <li>Mujeres embarazadas o en período de lactancia</li> </ul>	<p><b>Brazo 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SBRT <i>CyberKnife</i>® e implantación de marcadores de referencia con guiado CT</li> </ul> <p><b>Brazo 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SBRT <i>CyberKnife</i>® e implantación de marcadores de referencia tipo oro con guiado CT</li> </ul>	<p>En estudio</p> <p>Fecha inicio: 01/03/2022</p> <p>Última actualización: 27/07/2023</p>	<p>Investigador principal: Ziqiao Lei</p> <p>Contacto: Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, China</p>

SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; cm: centímetros; CT: tomografía computarizada; CTCAE: criterios de terminología común para eventos adversos; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GI: aparato gastrointestinal; GU: aparato genitourinario; HIFU: ultrasonido focalizado de alta intensidad; IPSS: puntuación internacional de síntomas prostáticos; L: litro; NADIR: valor por debajo del rango normal establecido; PET: tomografía por emisión de positrones; PMSA: antígeno prostático específico de membrana; RM: resonancia magnética; RT: radioterapia; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

## Descripción de la calidad de los estudios

El análisis de la calidad metodológica de la revisión sistemática se realizó con la herramienta AMSTAR-2 (48). Esta herramienta comprende 16 dominios divididos en dos categorías, críticos (7 dominios) y no críticos (9 dominios). No proporciona una clasificación global, sino que, de la presencia de debilidades en los dominios considerados como críticos, surgen cuatro niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja. La calidad de la RS incluida en el presente informe fue críticamente baja. Las debilidades detectadas estuvieron relacionadas principalmente con: a) la ausencia de una declaración de que el protocolo de la revisión fue establecido con anterioridad, b) de una explicación por parte de los autores del proceso de cribado y extracción de datos por pares, c) por no proporcionar una lista de estudios excluidos y justificación de las exclusiones, d) no reportar la evaluación del riesgo de sesgo ni las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión.

En la Tabla 4 se recogen los detalles de la evaluación de la calidad de la RS incluida.

El análisis de la calidad metodológica de los estudios de cohortes se llevó a cabo con la herramienta NOS (49). Esta herramienta utiliza tres categorías (selección, exposición y comparabilidad) divididas en 8 dominios para evaluar las decisiones sobre calidad utilizando estrellas. Se puede otorgar una estrella a cada dominio en las categorías de selección (máximo 4 estrellas) y resultado (máximo 3 estrellas), y un máximo de dos estrellas para la comparabilidad. La calidad final se clasifica en función del número de estrellas totales en los dominios otorgados: buena, moderada y baja. Los estudios de cohorte analizados en este informe presentaron buena y baja calidad. La baja calidad se debe a estudios que no presentaron ninguna estrella en alguna de las tres categorías. Entre sus debilidades se encontraron las siguientes:

- Variabilidad entre los grupos de comparación o ausencia de ellos entre pacientes expuestos y no expuestos a la intervención de interés (presencia de marcadores de referencia).
- No se han tenido en cuenta los factores de confusión en el diseño o análisis del estudio.
- No se reporta tiempo de seguimiento después de la intervención.

En la Tabla 5 se recogen los detalles de la evaluación de la calidad de los estudios observacionales incluidos.

**Tabla 4. Valoración de la calidad de la revisión sistemática incluida con la herramienta AMSTAR-2**

Referencia	Leeman <i>et al.</i> 2023(50)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO/SPICE?	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	No
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	No
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	No
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Si
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD</b>	<b>CRÍTICAMENTE BAJA</b>

**Tabla 5. Valoración de la calidad de los estudios observacionales incluidos con la herramienta NOS**

Referencia	Selección				Comparabilidad	Resultados			VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD
	Cohortes representativas	Comparabilidad de cohortes	Evaluación de la exposición	Resultados de interés no al comienzo del estudio	Comparabilidad de cohortes en función del diseño o análisis	Evaluación	Seguimiento adecuado	Adecuación del seguimiento de las cohortes	
Nicosia <i>et al.</i> , 2021(51)	★	★	★	★	☆☆	★	☆	☆	BAJA
Oudin <i>et al.</i> , 2023(52)	★	★	★	★	☆☆	★	★	★	BUENA
Kelley <i>et al.</i> , 2015(53)	★	★	★	★	☆☆	★	★	☆	BAJA
Moningi <i>et al.</i> , 2021(54)	★	★	★	★	☆☆	★	★	★	BUENA
Huang <i>et al.</i> , 2012(55)	★	★	★	★	☆☆	★	★	★	BUENA
Gerum <i>et al.</i> , 2018(56)	★	★	★	★	☆☆	★	★	★	BAJA
Hanazawa <i>et al.</i> , 2017(57)	★	☆	★	★	☆☆	★	★	★	BAJA
Berkovic <i>et al.</i> , 2017(58)	★	☆	★	★	☆☆	★	★	★	BAJA
Bibault <i>et al.</i> , 2013(59)	★	☆	★	★	☆☆	★	★	★	BAJA

# Principales resultados seguridad

## Revisiones sistemáticas y metaanálisis

### Cáncer de próstata

La RS de Leeman *et al.*, 2023 (50) evaluó como variable de resultado primaria la toxicidad aguda en GU y GI (grado 2 o superior). En el análisis univariante, MRg-A-SBRT frente a CT-SBRT con marcadores mostraron asociación significativa tanto en GU (OR: 0,50; IC del 95 %: 0,29 – 0,87;  $p = 0,01$ ) como en GI (OR: 0,40; IC del 95 %: 0,17 – 0,96;  $p = 0,04$ ). También se encontró asociación positiva entre la toxicidad GU con la dosis de radiación prescrita (OR: 1,04; IC del 95 %: 1,00 – 1,09;  $p = 0,04$ ). En el análisis multivariante, únicamente MRg-A-SBRT frente a CT-SBRT estuvo asociado positivamente con la toxicidad GU (OR: 0,56; IC del 95 %: 0,33 – 0,97;  $p = 0,04$ ). De 20 estudios incluidos con la tecnología CT-SBRT, 18 utilizaron marcadores de referencia. Las toxicidades GU (27,4 % y 26,4 %) y GI (6,8 % y 8,0 %) no mostraron diferencias significativas ( $p = 0,67$  y  $p = 0,34$ ; respectivamente) al comparar los estudios que utilizaron seguimiento fiducial con los que no. El riesgo de toxicidad aguda en GU y GI con MRg-A-SBRT fue del 16 % (IC del 95 %: 10 – 24 %) y del 4 % (IC del 95 %: 2 – 7 %), y para CT-SBRT del 28 % (IC del 95 %: 23 – 33 %) y del 9 % (IC del 95 %: 6 – 12 %), respectivamente.

Para más detalles de los resultados de seguridad de la RS consultar la Tabla 6.

## Estudios observacionales

### Cáncer de pulmón

En el estudio de Oudin *et al.*, 2023 (52) se evaluó la toxicidad de la tecnología SBRT con dos técnicas de guiado diferentes junto con la inserción o no de marcadores de referencia (*Synchrony*® + SBRT + marcadores oro esféricos, *Synchrony*® + SBRT + marcadores espiral, *XSight® Spine* + SBRT). No se detectaron diferencias significativas en la aparición de eventos adversos entre las técnicas de guiado con o sin implantación de marcadores, excepto en la inserción de marcadores tipo oro esféricos por ser implantación intratorácica.

Kelley *et al.*, 2015 (53) evaluaron la toxicidad de la tecnología SBRT con tres técnicas de guiado diferentes (*XSight® Spine Tracking System* + SBRT, *XSight® Lung Tracking System* + SBRT y *Synchrony® Respiratory Motion Tracking System* + SBRT y marcadores de referencia). 22 pacientes murieron antes de la finalización del estudio. Solo se reportó fatiga leve de grado 1 en 4 pacientes.

## Cáncer de páncreas

Moningi *et al.*, 2021 (54) evaluaron la toxicidad en pacientes tratados con SBRT junto con la implantación previa o no de marcadores de referencia. La mayor parte de eventos adversos en ambos grupos son de grado 1. Ninguno de los pacientes reportó pancreatitis aguda después del tratamiento con SBRT independientemente de la presencia de marcadores.

## Cáncer de hígado

Huang *et al.*, 2012 (55) evaluó la seguridad de SBRT junto con la implantación de marcadores de referencia. Todos los pacientes tenían implantados marcadores de referencia, por lo que no se puede comparar la aparición de eventos adversos con un grupo control. Las toxicidades agudas reportadas fueron leves y tolerables por todos los pacientes.

En el estudio de Gerum *et al.*, 2018 (56) contaron con una cohorte de 55 pacientes, 13 de ellos con marcadores de referencia implantados previos a SBRT. Los eventos adversos fueron leves de grado 1 sin complicaciones graves, solo uno de ellos desarrolló deterioro hepático grave de grado 4 que se trató con trasplante hepático.

En el estudio de Hanazawa *et al.*, 2017 (57), los autores marcaron como objetivo evaluar la validez de marcadores tipo espiral para el guiado SBRT junto con el sistema de seguimiento a tiempo real RTRT. Los marcadores se implantaron en una cohorte de 17 pacientes con HCC. Solo un paciente desarrolló neumotórax de forma aguda y dos de ellos mostraron toxicidad de grado 2 o superior por la presencia de úlceras gastrointestinales y aumento de los niveles de transaminasas. Todos los pacientes estudiados llevaban marcadores implantados por lo que no es posible comparación con un grupo control.

En el estudio de Berkovic *et al.*, 2017 (58), 6 pacientes reportaron eventos adversos de grado 2 o superior relacionados con problemas gastrointestinales y fatiga. Todos los pacientes estudiados llevaban marcadores sin posibilidad de comparación con un grupo control.

Bibault *et al.*, 2013 (59), estudió los factores pronósticos del tratamiento de SBRT con marcadores de referencia. Los eventos adversos relacionados fueron mayoritariamente fatiga, vómitos, náuseas y hemorragias gastrointestinales, relacionados con la condición clínica previa del paciente. Todos los pacientes estudiados llevaban marcadores. Las relaciones entre las covariables y las toxicidades se evaluaron mediante análisis univariante. El análisis mostró que la duración del tratamiento es un factor predictivo para la presencia de eventos adversos como náuseas (OR: 1,03;  $p = 0,05$ ) y vómitos (OR: 1,03;  $p = 0,04$ ), al igual que el tamaño del tumor para náuseas (OR: 1;  $p = 0,02$ ).

Un paciente desarrolló cirrosis descompensada. Los pacientes con mayor volumen hepático sano tuvieron menor probabilidad de cirrosis descompensada y ascitis (OR: 0,99;  $p = 0,006$ ).

Para más detalles de los resultados de seguridad de los estudios observacionales consultar la Tabla 7.

**Tabla 6. Resultados de seguridad de las revisiones sistemáticas incluidas**

Estudio incluido	Método	Resultados	Cáncer de próstata		Número de pacientes	
			MRg-A-SBRT	CT-SBRT	MRg-A-SBRT	CT-SBRT
Leeman et al., 2023(50)	Las diferencias basales de los pacientes se evaluaron mediante regresión lineal con ponderaciones basadas en el tamaño de la muestra. Las estimaciones agrupadas de las toxicidades se evaluaron mediante un modelo de efectos aleatorios o efectos fijos, dependiendo de la heterogeneidad. Las relaciones entre las covariables y las toxicidades se evaluaron mediante análisis univariante y multivariante. Escalas CTCAE y RTOG/EDRTC	<p><b>Seguimiento post-SBRT</b> 90 días a 3 meses (rango 0 – 270 días) MRg-A-SBRT: media 69,8 días; CT-SBRT: media 93,7 días (<math>p = 0,18</math>)</p> <p><b>Toxicidad agrupada GU G2+</b> CT-SBRT: 0,28; IC del 95 %: 0,23 – 0,33; <math>I^2</math> 73 % (<math>p &lt; 0,01</math>). Modelo efectos aleatorios. Marcadores frente a no marcadores: 27,4 % y 26,4 % respectivamente (<math>p = 0,67</math>) MRg-A-SBRT: 0,16; IC del 95 %: 0,1 – 0,24; <math>I^2</math> 50 % (<math>p = 0,04</math>). Modelo efectos aleatorios</p> <p><b>Toxicidad agrupada GI G2+</b> CT-SBRT: 0,09; IC del 95 %: 0,06 – 0,12; <math>I^2</math> 76 % (<math>p &lt; 0,01</math>). Modelo efectos aleatorios. Marcadores frente a no marcadores: 6,8 % y 8,0 % respectivamente (<math>p = 0,34</math>). MRg-A-SBRT: 0,04; IC del 95 %: 0,02 – 0,07; <math>I^2</math> 0 % (<math>p = 0,96</math>). Modelo efectos fijos</p> <p><b>Relación toxicidad GU G2+ con otras variables</b> Análisis univariante: MRg-A-SBRT frente a CT-SBRT, OR: 0,50 (IC del 95 %: 0,29 – 0,87; <math>p = 0,01</math>); dosis de radiación prescrita, OR: 1,04 (IC del 95 %: 1,00 – 1,09; <math>p = 0,04</math>) Análisis multivariante: MRg-A-SBRT frente a CT-SBRT: OR: 0,56 (IC del 95 %: 0,33 – 0,97; <math>p = 0,04</math>) Relación toxicidad GI G2+ con otras variables Análisis univariante: MRg-A-SBRT frente a CT-SBRT, OR: 0,40 (IC del 95 %: 0,17 – 0,96, <math>p = 0,04</math>)</p>	9	20 (18 marcadores)	329	2.218 (1.846 marcadores)

SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; CTCAE: criterios de terminología común para eventos adversos; GI: aparato gastrointestinal; GU: aparato genitourinario; G2+ (grado 2 o superior); IC: intervalo de confianza;  $I^2$ : variabilidad; MRg-A-SBRT: radioterapia corporal estereotáctica adaptativa guiada por resonancia magnética; RTOG/EDRTC: Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer; OR: odds ratio;  $p$ : nivel de significancia

**Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios observacionales incluidos**

Estudio incluido	Método	Cáncer de pulmón		Número de pacientes
		Resultados		
Oudin <i>et al.</i> , 2023 (52)	La toxicidad se evaluó semanalmente hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Posteriormente, se realizó una reevaluación cada 3 meses	<b>Seguimiento post-SBRT:</b> Mediana: 31,6 meses (rango 18,1 – 50,2)		<b>Synchrony® + SBRT + marcadores esféricos oro</b>
		<b>Eventos adversos:</b> <i>Toxicidad aguda</i> Grado 1: neumotórax (36 pacientes marcador oro). Grado 2 o superior: neumotórax (7 pacientes marcador esférico oro), IAH (9 pacientes marcador esférico oro), neumonitis (1 paciente marcador esféricos oro, 1 marcador espiral y 2 XSight-spine®), tos (2 pacientes marcador oro), disnea (1 paciente marcador esférico oro, 1 marcador espiral y 4 XSight-spine®), astenia (1 paciente marcador espiral y 2 XSight-spine®)		<b>Synchrony® + SBRT + marcadores espiral</b>
		<i>Toxicidad tardía</i> Grado 2 o superior: neumonitis (1 marcador espiral y 1 XSight-spine®), tos (1 paciente marcador espiral), disnea (5 pacientes marcador esférico oro, 4 marcador espiral y 3 XSight-spine®), astenia (1 paciente marcador oro)		<b>XSight® spine + SBRT</b>
Kelley <i>et al.</i> , 2015 (53)	La toxicidad se evaluó inmediatamente después del tratamiento y a los 3 meses de seguimiento (escala CTCAE)	<b>Seguimiento post-SBRT:</b> Valor medio 24,5 meses (rango 2,4 – 50,3 meses) Valor medio 28,6 meses (rango 2,4 – 50,3 meses) (exceptuando 22 pacientes fallecidos)		<b>XSight® lung + SBRT</b>
		<b>Eventos adversos:</b> <i>Toxicidad aguda</i> Grado 1: fatiga: (4 pacientes)		<b>XSight® spine + SBRT</b>
				<b>Synchrony® + SBRT + marcadores</b>

**Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Cáncer de páncreas				
Estudio incluido	Método	Resultados	Número de pacientes	
Moningi et al., 2021 (54)	<p>Se analizaron las diferencias en la toxicidad cada 3 meses relacionada con la intervención entre los grupos con o sin marcadores. Los datos fueron reportados por el personal clínico y calificados por la escala CTCAE. La pancreatitis aguda se consideró relacionada con la presencia de marcadores dentro de los 7 días posteriores a la colocación si el paciente presentaba dolor abdominal o pancreatitis</p>	<p><b>Seguimiento post-SBRT:</b> Mediana: 20 meses</p> <p><b>Eventos adversos:</b> <i>Toxicidad aguda</i> Grado 2 o superior dolor abdominal (1 paciente marcador y 2 pacientes no marcadores), fatiga (1 paciente marcador y 1 paciente no marcador), náuseas (1 paciente marcador y 2 pacientes no marcadores), vómitos (1 paciente marcador)</p> <p><i>Cualquier grado toxicidad</i> Dolor abdominal (11 paciente marcador y 14 pacientes no marcadores), fatiga, (21 pacientes marcador y 10 pacientes no marcadores), náuseas 1 (8 pacientes marcador y 11 pacientes no marcadores), vómitos (3 pacientes marcador y 2 pacientes no marcadores), diarrea (2 pacientes no marcador), estreñimiento (4 pacientes marcador y 1 paciente no marcadores)</p>	SBRT	46
				SBRT + marcadores 50
Cáncer de hígado				
Huang et al., 2012 (55)	<p>Todos los pacientes fueron examinados durante el tratamiento para evaluar la toxicidad aguda. Después del tratamiento, se les realizó un seguimiento 1 – 2 meses durante los primeros 6 meses y, posteriormente, cada 3 meses. Los resultados de toxicidad se registraron según la peor toxicidad experimentada por el paciente. La clasificación de toxicidad se realizó por la escala CTCAE</p>	<p><b>Seguimiento post-SBRT:</b> Valor medio 14 meses (rango 2 – 35 meses) Valor medio 20 meses (exceptuando 14 pacientes fallecidos)</p> <p><b>Eventos adversos:</b> <i>Toxicidad aguda</i> Grado 1: náuseas / vómitos (1 paciente), anorexia (5 pacientes), dolor abdominal (1 paciente, fatiga (12 pacientes), problemas musculoesqueléticos (1 paciente) Grado 2 o superior: náuseas/vómitos (3 pacientes), anorexia (4 pacientes), dolor abdominal (1 paciente), úlcera (2 pacientes), fatiga (1 paciente)</p>	SBRT + marcadores	36

**Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Cáncer de hígado			
Estudio incluido	Método	Resultados	Número de pacientes
<b>Gerum et al., 2018(56)</b>	Se realizaron exámenes a los pacientes cada 3 meses durante un año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente a partir de entonces. La toxicidad se calificó según la escala CTCAE	<p><b>Seguimiento post-SBRT:</b>            Valor medio 10 meses (rango 1 – 57 meses)            Valor medio 13 meses (exceptuando 16 pacientes fallecidos)</p> <p><b>Eventos adversos:</b>  <i>Toxicidad aguda</i>            Grado 1: náuseas (1 paciente), fatiga (3 pacientes), neumonía (1 paciente), taquicardia-arritmia (1 paciente)            Grado 2 o superior: Grado 1: náuseas (4 pacientes), colangitis (1 paciente), diarrea (1 paciente), deterioro función hepática (3 pacientes)</p>	55
<b>Hanazawa et al., 2017(57)</b>	Se realizaron exámenes a los pacientes entre 3 – 6 meses. La toxicidad se calificó según la escala CTCAE	<p><b>Seguimiento post-SBRT:</b>            Valor medio 16 meses</p> <p><b>Eventos adversos:</b>  <i>Toxicidad aguda</i>            Neumotórax por implantación de marcadores (1 paciente)  <i>Toxicidad tardía</i>            Grado 2 o superior: úlcera (1 paciente), aumento de transaminasas (1 paciente)</p>	<b>SBRT + marcadores</b> 17
<b>Berkovic et al., 2017(57)</b>	Se realizaron exámenes a los pacientes entre 2 – 4 meses. La toxicidad se calificó según la escala CTCAE	<p><b>Seguimiento post-SBRT:</b>            Mediana: 19 meses (rango 3,2 – 50,4 meses)</p> <p><b>Eventos adversos:</b>  <i>Toxicidad aguda</i>            Grado 2 o superior: GI (3 pacientes)  <i>Toxicidad tardía</i>            Grado 2 o superior: GI (4 pacientes) y fatiga (2 pacientes)</p>	

**Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Cáncer de hígado			
Estudio incluido	Método	Resultados	Número de pacientes
<b>Bibault et al., 2013(59)</b>	Se realizaron exámenes a los pacientes cada 3 meses durante los primeros 15 meses posteriores al tratamiento y cada 6 meses a partir de entonces. La toxicidad se calificó según la escala CTCAE	<p><b>Seguimiento post-SBRT:</b> Mediana 10 meses (rango 3 – 49 meses)</p> <p><b>Eventos adversos:</b> Grado 1: dolor (8 pacientes), náusea (9 pacientes), vómitos (8 pacientes), fatiga (3 pacientes) Grado 2 o superior: hemorragia GI (4 pacientes), dolor (5 pacientes), náusea (4 pacientes), vómitos (4 pacientes), fatiga (9 pacientes), ascitis (5 pacientes)</p> <p><b>Relación toxicidad con otras variables:</b> <i>Análisis univariante:</i> Duración tratamiento frente a náuseas, OR:1,03 (<math>p = 0,05</math>); vómitos, OR: 1,03 (<math>p = 0,04</math>) GTV frente a vómitos, OR: 1 (<math>p = 0,202</math>) Tamaño de hígado sano frente a ascitis, OR: 0,99 (<math>p = 0,006</math>)</p>	<b>SBRT + marcadores</b> 55

SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; CTCAE: criterios de terminología común para eventos adversos; GI: aparato gastrointestinal; GTV: *Gross tumor volumen*; IAH: hemorragia intraalveolar;  $p$ : nivel de significancia; OR: *odds ratio*

# Principales resultados de eficacia / efectividad

## Revisiones sistemáticas y metaanálisis

No se han identificado RS con evidencia relacionada con la eficacia / efectividad de SBRT aplicada con marcadores de referencia que cumpliera con los criterios de inclusión establecidos.

## Estudios observacionales

### Cáncer de próstata

En el estudio de Nicosia *et al.*, 2021 (51) evaluaron las diferencias entre la delimitación de la dosis de radiación aplicada con SBRT y MRgRT sin marcadores de referencia en comparación con IGRT con o sin marcadores de referencia. Evalúan los valores de DHV y CTV en próstata y el volumen medio de los órganos en riesgo: recto y vejiga. Los resultados mostraron precisión en la aplicación de la radiación en los grupos RM e IGRT con marcadores (98 % en ambos casos). La IGRT sin marcadores mostró menor tasa de cumplimiento de la restricción de radiación (62 %).

### Cáncer de pulmón

En el estudio de Oudin *et al.*, 2023 (52) los autores evaluaron el control local, supervivencia global y supervivencia libre de metástasis en una cohorte de pacientes con o sin la implantación de marcadores de referencia. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 y 5 años después de SBRT en las tasas de supervivencia global ( $p = 0,58$ ), control local ( $p = 0,68$ ) y supervivencia libre de metástasis ( $p = 0,66$ ) entre los pacientes que recibieron *Synchrony*® (marcadores oro o espiral) o *Xsight® Spine* (sin marcadores). La eficacia de SBRT fue comparable con ambas técnicas de guiado independiente de la presencia de marcadores.

En el estudio de Kelley *et al.*, 2015 (53) los autores evaluaron la tecnología SBRT en etapa temprana e intermedia de NSCLC con el fin de delinear posibles factores pronósticos y variaciones en las tasas de supervivencia y control local con dos métodos de guía por imágenes y la inserción o no previa de marcadores de referencia. La supervivencia global para toda la cohorte a 3 años fue del 62,4 % (IC del 95 %: 74,3 – 47,3) y la libre de enfermedad de 37,5 % (IC del 95 %: 17,7 – 57,4). El control local a 1 año fue del 81,8 % (IC del 95 %: 67,3 – 90,3) y de 60,6 % (IC del 95 %: 41,5 – 75,2) a los dos 2 años. Al estratificar los pacientes entre los que poseen o no marcadores de referencia, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global ( $p = 0,66$ ), libre de enfermedad ( $p = 0,97$ ) o control local ( $p = 0,44$ ).

## Cáncer de páncreas

Moningi *et al.*, 2021 (54) determinó las diferencias en la recurrencia local, supervivencia global, libre de metástasis y de recurrencia, y tasa de progresión local con SBRT con o sin marcadores de referencia. Tras un tiempo medio de seguimiento de 20 meses, ninguna de las variables mostró diferencias estadísticamente significativas independientemente de su colocación ( $p = 0,59$ ;  $p = 0,65$ ;  $p = 0,86$ ;  $p = 0,71$  y  $p = 0,99$ ; respectivamente).

## Cáncer de hígado

Huang *et al.*, 2012 (55) estudió la eficacia de SBRT con marcadores de referencia en pacientes con HCC recurrente en comparación con pacientes sometidos a otro tipo de intervención o sin intervención. Las tasas de supervivencia libre de fallo a 1 y 2 años fueron del 87,6 % y del 75,1 %, respectivamente. La tasa de supervivencia global a 2 años fue del 64 %. El tiempo de progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia global a 2 años fue estadísticamente significativa entre ambos grupos a favor de SBRT con marcadores (72,6 % y 42,1 %, respectivamente,  $p = 0,013$ ). Dos pacientes desarrollan RILD debido a la radiación, falleciendo entre los 6 – 9 meses después del tratamiento por hemorragias gastrointestinales.

En el estudio de Gerum *et al.*, 2018 (56), de una cohorte de 55 pacientes, 42 llevaron marcadores en espiral implantados. No es posible hacer comparaciones entre subgrupos ya que no se reportan datos estratificados por la presencia o no de marcadores. Los pacientes mostraron variabilidad en cuanto a técnicas previas llevadas a cabo junto con SBRT como cirugía, radiofrecuencia o quimioembolización. La tasa de control local a 1 y 2 años fue del 91 % y 74 %, respectivamente. La tasa de ausencia de insuficiencia hepática a 1 y 2 años fue del 42 % y 28 %, respectivamente. La supervivencia global estimada a 1 y 2 años fue del 76 % y 57 %, respectivamente.

Hanazawa *et al.*, 2017 (57) estudió SBRT hipofraccionada utilizando seguimiento RTRT en pacientes con HCC y marcadores en espiral. Las tasas de control local, supervivencia global y libre de enfermedad en 1 año fueron 100 %, 82 % y 53 %, respectivamente en toda la cohorte de pacientes. El 53 % de los pacientes mostraron respuesta completa después de la intervención.

En el estudio de Berkovic *et al.*, 2017 (58) evalúan el control local y supervivencia con SBRT y marcadores de referencia. El control local, supervivencia libre de progresión, de enfermedad y la global a 1 y 2 años fue 81,3 %, 55 %, 62,4 %, 86,9 % y de 76,3 %, 42,3 %, 52 %, y 78,3 %, respectivamente. El 40,7 % de los pacientes mostraron respuesta completa después de la intervención. Un paciente con RILD falleció a los 10 meses después de SBRT por una hemorragia gastrointestinal debido a la radiación y al deterioro hepático previo a la intervención.

Bibault *et al.*, 2013 (59) evaluó los factores pronósticos de control local y supervivencia en pacientes con HCC después de someterse a SBRT con marcadores de referencia tipo oro. La tasa de control local fue del 89,8 % a 1 y 2 años. La supervivencia global fue del 78,5 % y del 50,4 %, respectivamente. Las relaciones entre las covariables y las toxicidades se evaluaron mediante análisis univariante. El análisis mostró que la duración del tratamiento fue un factor predictivo para la presencia de eventos adversos como náuseas (OR: 1,03;  $p = 0,05$ ) y vómitos (OR: 1,03;  $p = 0,04$ ), al igual que el tamaño del tumor para náuseas (OR: 1;  $p = 0,02$ ). Los pacientes con mayor volumen hepático sano tuvieron menor probabilidad de cirrosis descompensada y ascitis (OR: 0,99;  $p = 0,006$ ).

Tres estudios reportaron la duración de la intervención (51, 57, 58), con valores de entre 12 min y 45 min, y el tiempo de tratamiento total en otro estudio (52) con un valor medio de 8 días (rango 7 – 10 días) en los pacientes con marcadores de referencia.

En 5 estudios la progresión de la enfermedad después de la intervención da lugar a recaídas (52), y/o muerte de pacientes (53,54,56,59). La presencia de RILD debida a la radiación se reporta en 2 estudios (55,58).

Para más detalles de los resultados de seguridad consultar la Tabla 8.

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos**

		Cáncer de próstata		
Nicosia et al., 2021 (51)	Intervención	MRgRT + SBRT	IGRT + SBRT	IGRT + SBRT + marcadores
	Número pacientes	10	20	10
	Radiación	35 Gy (5 fracciones), 200 sesiones	35 Gy (5 fracciones), 200 sesiones	35 Gy (5 fracciones), 200 sesiones
	Dispositivo	1.5T MR scan Elekta Unity	TrueBeam™ Linac	TrueBeam™ Linac
	Duración intervención	48 min	12 min	12 min
	Guiado BRT	CT y RM	CT y CBCT	CT y CBCT
	Marcadores	–	–	Implantación 4 semanas previas
	Seguimiento post-SBRT	RM	–	–
	Resultados	<p><b>Órganos en riesgo:</b>            Volumen medio recto durante tratamiento: 50,49 cc (34 – 70,3)            Volumen medio vejiga durante tratamiento: 252,86 cc (112 – 481,7)</p> <p><b>CTV:</b>            Volumen medio próstata durante tratamiento: 54,68 cc (23,6 – 86,6)</p> <p><b>CTV:</b>            Ratio global: 98 %</p>	<p><b>Órganos en riesgo:</b>            Volumen medio recto durante tratamiento: 77,53 cc (29,4 – 155,9)            Volumen medio vejiga durante tratamiento: 281,67 cc (132,8 – 587,5)</p> <p><b>CTV:</b>            Volumen medio próstata durante tratamiento: 56,61 cc (32 – 81,2)</p> <p><b>CTV:</b>            Ratio global: 62 %</p>	<p><b>Órganos en riesgo:</b>            Volumen medio recto durante tratamiento: 86,7 cc (38,1 – 219,8)            Volumen medio vejiga durante tratamiento: 291,93 cc (114,6 – 661,9)</p> <p><b>CTV:</b>            Volumen medio próstata durante tratamiento: 57,93 cc (37,7 – 85,1)</p> <p><b>CTV:</b>            Ratio global: 98 %</p>

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Oudin et al., 2023 (52)	Cáncer de pulmón			
	Intervención	<i>Synchrony® + SBRT + marcadores esféricos oro</i>	<i>Synchrony® + SBRT + marcadores espiral</i>	<i>Xsight® spine + SBRT</i>
	<b>Número pacientes</b>	119	72	103
	<b>Radiación</b>	3 fracciones 60 Gy, 4 fracciones 50 Gy, 5 fracciones 50 Gy	3 fracciones 60 Gy, 4 fracciones 50 Gy, 5 fracciones 50 Gy	3 fracciones 60 Gy, 4 fracciones 50 Gy, 5 fracciones 50 Gy
	<b>Dispositivo</b>	<i>Synchrony®</i>	<i>Synchrony®</i>	<i>Xsight® Spine planning</i>
	<b>Duración intervención</b>	8 días (7 – 11)	8 días (7 – 10)	8 días (7 – 11)
	<b>Guiado BRT</b>	CT	CT	4D CT
	<b>Marcadores</b>	Esféricos oro. De 4 a 6. 1,5 mm del tumor	Espiral. De 4 a 6. 1,5 mm del tumor	–
	<b>Seguimiento post-SBRT</b>	PET-CT y biopsia	PET-CT y biopsia	PET-CT y biopsia
<b>Resultados</b>				
<b>% Control local</b>		<b>% Control local</b>	<b>% Control local</b>	<b>% Control local</b>
2 años: 93,45		2 años: 92,24	2 años: 90,83	5 años: 83,47
5 años: 87,16		5 años: 85,56		
<b>% Supervivencia libre de metástasis</b>		<b>% Supervivencia libre de metástasis</b>	<b>% Supervivencia libre de metástasis</b>	<b>% Supervivencia libre de metástasis</b>
2 años: 86,15		2 años: 82,10	2 años: 79,41	5 años: 55,5
5 años: 57,85		5 años: 52,68		
<b>% Supervivencia global</b>		<b>% Supervivencia global</b>	<b>% Supervivencia global</b>	<b>% Supervivencia global</b>
2 años: 88,89		2 años: 82,20	2 años: 80,63	5 años: 61,07
5 años: 59,81		5 años: 54,64		
<b>Progresión de la enfermedad:</b> 22 muertes				

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Kelley et al., 2015 (53)	Cáncer de pulmón			
	Intervención	XSight® Lung + SBRT	XSight® Lung + SBRT	Synchrony® + SBRT + marcadores
	Número pacientes	3	30	34
	Radiación	Mediana: 105,6 Gy (180 – 85,5) en 2 fracciones	Mediana: 105,6 Gy (180 – 85,5) en 2 fracciones	Mediana: 105,6 Gy (180 – 85,5) en 2 fracciones
	Dispositivo	XSight® Lung Tracking System	XSight® Spine Tracking System	Synchrony® Respiratory Motion Tracking System
	Duración intervención	–	–	–
	Guiado BRT	4D CT	4D CT	4D CT
	Marcadores	–	–	Radio-opacos, intratumorales
	Seguimiento post-SBRT	CT y PET-CT	CT y PET-CT	CT y PET-CT
Resultados				
% Control local				
1 año: 81,8 (IC 95 % 67,3 – 90,3)				
2 años: 60,6 (IC 95 % 41,5 – 75,2)				
% Supervivencia libre de metástasis				
3 años: 37,5% (IC 95 % 17,7 – 57,4)				
% Supervivencia global				
3 años: 62,4 (IC 95 % 74,3 – 47,3)				
% Control local				
2 años: 72,2 (IC 95 % 94,8 – 49,6)				
% Supervivencia libre de enfermedad				
2 años: 51,4 (IC 95 % 73,1 – 24,3)				
% Supervivencia global				
2 años: 69,2 (IC 95 % 82,1 – 50,3)				
% Control local				
2 años: 52,3 (IC 95 % 75,4 – 29,7)				
% Supervivencia libre de enfermedad				
2 años: 52,3 (IC 95 % 72,1 – 27,6)				
% Supervivencia global				
2 años: 76,2 (IC 95 % 88,6 – 58)				
Progresión de la enfermedad:				
22 muertes				

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Moningi et al., 2021 (54)	Cáncer de páncreas		
	Intervención	SBRT	SBRT + marcadores
	Número pacientes	46	50
	Radiación	Media: 36 Gy (6 – 55) en 5 fracciones	Media: 38 Gy (30 – 55) en 5 fracciones
	Dispositivo	–	–
	Duración intervención	–	–
	Guiado BRT	CT y CBCT	CT y CBCT
	Marcadores	–	–
	Seguimiento post-SBRT	CT	CT
<b>Resultados</b>			
<b>% recurrencia local</b> 20 meses: 47,8 Tiempo a la primera recurrencia: 25,2 meses % supervivencia libre recurrencia: 52,2 Lugares de recurrencia: páncreas (48%), hígado (26%), pulmón (15%), peritoneo (4%)			
<b>% Supervivencia global</b> 30 meses: 67,4 <b>% LRRFS</b> 21,7 meses: 50			
<b>% DMS:</b> 50 <b>% PFS</b> 17,9 meses: 34,8			
<b>Progresión de la enfermedad:</b> 15 muertes			
<b>% recurrencia local</b> 20 meses: 32 Tiempo a la primera recurrencia: 30 meses % supervivencia libre recurrencia: 68 Lugares de recurrencia: páncreas (32%), hígado (34%), pulmón (20%), peritoneo (8%)			
<b>% Supervivencia global</b> 25,8 meses: 58 <b>% LRRFS</b> 27,8 meses: 62			
<b>% DMS:</b> 44 <b>% PFS</b> 16,5 meses: 34			
<b>Progresión de la enfermedad:</b> 21 muertes			

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Cáncer de hígado		
Intervención	SBRT + marcadores	Otra intervención
<b>Número pacientes</b>	36/42	138
<b>Radiación</b>	Mediana: 37 Gy (25 – 48) en 4 – 5 fracciones	–
<b>Dispositivo</b>	<i>CyberKnife®</i>	–
<b>Duración intervención</b>	4 – 5 días	–
<b>Guiado BRT</b>	CT	CT
<b>Marcadores</b>	De 4 a 6. Implantación en parénquima hepático	–
<b>Seguimiento post-SBRT</b>	CT y RM	CT y RM
<b>Resultados</b>	<b>% Supervivencia global</b> 2 años: 64  <b>% PFS</b> 2 años: 20,8  <b>% Ratio libre fallo</b> 1 año: 87,6 2 años: 75,1  <b>Progresión de la enfermedad:</b> Tiempo medio: 8 meses 14 muertes 20 recaídas  <b>RILD</b> 2 muertes	
	<b>28 pacientes emparejados:</b> <b>% supervivencia global</b> 2 años: 72,6	<b>28 pacientes emparejados:</b> <b>% supervivencia global</b> 2 años: 42,1
	<b>Progresión de la enfermedad</b> Tiempo medio: 8,6 meses	<b>Progresión de la enfermedad</b> Tiempo medio: 3,5 meses

Huang et al., 2012 (55)

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Gerum et al., 2018 (56)	Cáncer de hígado		
	Intervención	SBRT + marcadores	
	Número pacientes	55/70	
	Radiación	Mediana: 118 Gy (80,4 – 190)	
	Dispositivo	–	
	Duración intervención	–	
	Guiado BRT	CT y CBCT	
	Marcadores	De 1 a 3 tipo espiral (Visicoil™, IBA dosimetry or MPB™, MPB Scherer Medizinprodukte) (42 pacientes)	
Resultados	Seguimiento post-SBRT	CT y RM	
	<p><b>% Control local</b> (7 pacientes)</p> <p>1 año: 91 2 años: 74 Mediana: 8 meses (2 – 39)</p> <p><b>% FFHF</b> (29 pacientes)</p> <p>1 año: 42 2 años: 28</p> <p><b>% Supervivencia global</b> (39 pacientes)</p> <p>1 año: 76 2 años: 57</p>	<p><b>Progresión de la enfermedad:</b> 16 muertes</p>	

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Hanazawa et al., 2017 (57)	Cáncer de hígado		
	Intervención	SBRT + marcadores	
	Número pacientes	17	
	Radiación	50 Gy en 5 fracciones	
	Dispositivo	—	
	Duración intervención	45 min	
	Guiado BRT	CT y RTRT	
	Marcadores	De 1 a 2. 1,1 x 5 mm en espiral (Visicoil™). Inserción percutánea cerca del tumor	
	Seguimiento post-SBRT	CT	
Resultados	Mediana: 16 meses	<b>Progresión de la enfermedad:</b> 5 muertes <b>Respuesta completa:</b> 53 % <b>Respuesta parcial:</b> 35 % <b>Respuesta estable:</b> 12 %	
	% Control local 1 año: 100		
	% PFS 1 año: 53		
	% Supervivencia global 1 año: 82		

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Berkovic et al., 2013 (58)	Cáncer de hígado	
	Intervención	SBRT + marcadores
	Número pacientes	42/55
	Radiación	Mediana 132 Gy (57,5 – 174,76)
	Dispositivo	<i>CyberKnife®</i>
	Duración intervención	45 min
	Guiado BRT	CT y RTRT
	Marcadores	3 marcadores. Radio-opacos 3 mm. Punción transabdominal
Seguimiento post-SBRT		
Resultados	Mediana: 18 meses (3,2 – 50,4) <b>% Control local</b> 1 año: 81,3 2 años: 76,3 <b>% PFS</b> 1 año: 55 2 años: 42,3 <b>%DFS</b> 1 año: 62,4 2 años: 52 <b>% Supervivencia global</b> 1 año: 86,9 2 años: 78,3	<b>Progresión de la enfermedad:</b> RILD (1 muerte) <b>Respuesta completa:</b> 40,7 % <b>Respuesta parcial:</b> 25,9 % <b>Respuesta estable:</b> 14,8 % <b>Progresión:</b> 18,5 %

**Tabla 8. Resultados de eficacia de los estudios observacionales incluidos (continuación)**

Bibault et al., 2013 (59)	Cáncer de hígado		
	Intervención	SBRT + marcadores	
	Número pacientes	75/96	
	Radiación	24 – 45 Gy en 3 fracciones	
	Dispositivo	CyberKnife®	
	Duración intervención	10 – 12 días	
	Guiado BRT	MultiPlan® y Synchrony®	
	Marcadores	Tipo oro 0,88 x 5 mm. Alrededor de las lesiones	
	Seguimiento post-SBRT	CT y RM	
Resultados	<p><b>% Control local</b> 1 – 2 años: 89,8</p> <p><b>Relación control local con otras variables:</b> Análisis univariante: CLIP score 2 o superior, HR = 10,13 (IC 95 % = 2,2 – 47,1; <math>p = 0,003</math>) Dosis de radiación, HR = 0,86 (IC 95 % = 0,8 – 0,9; <math>p &lt; 0,0001</math>) Análisis multivariante: Dosis de radiación, HR=0,87 (IC 95% = 0,75-0,99; <math>p=0,04</math>)</p> <p><b>%DFS</b> 1 año: 61,7 2 años: 31,8</p> <p><b>Relación DFS con otras variables:</b> Análisis univariante: Quimioembolización, HR = 2,95 (IC 95 % = 1,4 – 6,3; <math>p = 0,005</math>)</p>	<p><b>%supervivencia global</b> Mediana: 15 meses 1 año: 78,5 2 años: 50,4</p> <p><b>Relación supervivencia con otras variables:</b> Análisis univariante: CTP score 7 o superior, HR = 4,3 (IC 95 % = 1,1 – 16,6; <math>p = 0,03</math>) Análisis multivariante: CTP score 7 o superior, HR = 3,4 (IC 95 % = 1,2 – 9,4; <math>p = 0,02</math>)</p>	<p><b>Progresión de la enfermedad:</b> 7 lesiones (7,3 %) en 6 pacientes (8 %) 18 (24 %) recurrencias hepáticas lejos de las lesiones 6 pacientes con metástasis</p>

SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; CBCT: tomografía computarizada de haz cónico; cc: centímetros cúbicos; CLIP: *Cancer of the Liver Italian Program*; CT: tomografía computarizada; CTV: *clinical target volume*; CTP: *Child-Turcotte-Pugh*; DFS: supervivencia libre de enfermedad; DMS: supervivencia libre de metástasis; FFHF: *freedom from hepatic failure*; Gy: gray (dosis de radiación absorbida); HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IGRT: radioterapia guiada por imagen; LRRFS: supervivencia libre de recurrencia; MRgRT: radioterapia adaptativa guiada por resonancia magnética; mm: milímetros; min: minutos;  $p$ : nivel de significancia; PET: tomografía por emisión de positrones; PFS: supervivencia libre de progresión; RILD: enfermedad hepática inducida por radiación; RTRT: sistema de radioterapia de seguimiento de tumores en tiempo real; RM: resonancia magnética; T: tesla; 4D: 4 dimensiones

## Aspectos organizativos

De entre los aspectos que puedan afectar a la organización en la implementación de marcadores de referencia junto con la tecnología SBRT, al tratarse de una intervención compleja, la determinación del flujo de trabajo, la participación de personal especializado en el ámbito clínico y radiofísico, y el uso de equipos complejos, son los más importantes. Están involucrados equipos para toma de imágenes (CT, CBCT, PET y RM) previas y posteriores a SBRT que permiten visualizar las zonas tumorales para el guiado en la implantación de los marcadores, y su posterior seguimiento para comprobar la posición y posibles desplazamientos. El uso de estas tecnologías implica el conocimiento de softwares específicos de procesamiento y análisis de datos, lo que supone incluir la curva de aprendizaje del personal clínico involucrado, inherente a cualquier tecnología de cierta complejidad.

La implantación de los marcadores requiere una evaluación por parte del equipo médico de la situación clínica real del paciente. Se necesita la colaboración de un equipo médico multidisciplinar que determine si la implantación de marcadores puede ser beneficiosa para el paciente, sobre todo en aquellos casos clínicos que revistan gravedad o en los que la cirugía no es posible.

Es relevante indicar que en 5 de los estudios incluidos (52-54,58,59) se señala la participación de especialidades médicas como radiología, cirugía torácica y oncología radioterápica, entre otros, en la evaluación clínica del paciente previa y posterior a SBRT, y de forma particular, en la implantación de los marcadores. En el estudio de Hanazawa *et al.*, 2017 (57) aquellos pacientes con fibrosis excesiva en el páncreas y/o visualización limitada del tumor, no fueron candidatos a implantación. Un estudio (52) señala además la necesidad de una estancia hospitalaria de una noche de los pacientes después de la implantación de marcadores para hacer un seguimiento.

## Aspectos económicos

A través de la búsqueda no se han identificado estudios de evaluación económica, ni estudios que evalúen el impacto presupuestario o los costes totales de la implantación de marcadores de referencia junto a la tecnología SBRT. Tampoco se incluyen estos aspectos entre los estudios analizados en el presente informe.

## Perspectiva de los pacientes

Entre los estudios incluidos en el presente informe no se incluyen aspectos de la perspectiva de los pacientes sometidos a la implantación de marcadores de referencia junto con la tecnología SBRT. Únicamente en un estudio se señala que la decisión de la implantación de los marcadores debe ser consensuada entre el especialista médico y el paciente (54).



# Discusión

La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una tecnología que permite modular la intensidad y dirección de la radiación sobre zonas tumorales. A pesar de su precisión, es un método que presenta riesgos de toxicidad en los tejidos sanos adyacentes al área diana (34). Para disminuir este riesgo la colocación de marcadores de referencia o fiduciales se ha presentado como una estrategia de localización más precisa del tumor, especialmente importante cuando se administran dosis altas en lesiones ubicadas en órganos móviles, como el pulmón, hígado, páncreas o glándula prostática. La implantación de marcadores no solo mejoraría la precisión del tratamiento, sino que también contribuiría a disminuir el riesgo de complicaciones en el paciente (45).

Llevamos a cabo una revisión sistemática con el objetivo de identificar la evidencia científica disponible para evaluar la eficacia/efectividad, seguridad y eficiencia de la tecnología SBRT junto con marcadores de referencia para el marcaje de tumores. La evidencia que evalúa estos parámetros localizada en los estudios es escasa para los distintos tipos de neoplasias. Entre los estudios incluidos se encuentra una RS (50) (Tabla 1) y nueve estudios observacionales retrospectivos (51-59), cuatro de ellos sin grupo comparador (Tabla 2). Además, se han localizado tres ECAs en marcha (Tabla 3). Estos estudios presentaron debilidades en el análisis de la calidad, dando como resultado calidad baja y críticamente baja en siete de ellos (Tablas 4 y 5).

Entre los estudios seleccionados hay que tener en cuenta el carácter observacional retrospectivo, las diferencias en los tamaños muestrales, la variabilidad en las características clínicas de los pacientes, la ausencia de grupos comparadores por la presencia de marcadores, las diferentes técnicas de guiado de imagen para SBRT, y para la implantación y seguimiento de los marcadores. Estas disparidades, además de no permitir realizar un análisis cuantitativo de los datos, pueden influir en la interpretación de los resultados y en la robustez de las conclusiones obtenidas.

De los estudios incluidos que evalúan la seguridad de la tecnología SBRT aplicada junto con marcadores de referencia, se incluyen una RS (50) (Tabla 6) y ocho cohortes retrospectivas (52-59) para las indicaciones de cáncer de próstata, páncreas, pulmón e hígado (Tabla 7). Los eventos adversos reportados se consideraron agudos si aparecieron dentro de los tres meses posteriores a SBRT, y tardíos, si aparecen en adelante. En los estudios seleccionados, no se detectaron eventos adversos graves relacionados con la tecnología en sí misma o con la implantación de los marcadores. Fatiga, náuseas, vómitos, dolor y neumotórax fueron los eventos adversos más comunes. En la SR (50),

la tecnología MRg-A-SBRT estaba asociada con un riesgo reducido de toxicidad aguda en GU y GI en cáncer de próstata similar a la CT-SBRT con marcadores de referencia. Estos resultados no permiten discernir si la reducción de la toxicidad es debida a la planificación adaptativa de RM que presenta mayor precisión y exactitud en la radiación, frente a la presencia de marcadores con CT, o a ambos procedimientos.

Los parámetros de eficacia/efectividad son evaluados por nueve estudios observacionales retrospectivos (51-59), para las indicaciones de cáncer de próstata, páncreas, pulmón en hígado (Tabla 8). Las tasas de control local, tasas de supervivencia, recurrencia y tasas de respuesta fueron los parámetros evaluados para estimar la tasa de éxito de la tecnología SBRT. En el contexto de procedimientos de radioterapia en oncología, una alta tasa de éxito es fundamental, ya que implica menor probabilidad de complicaciones y una mejor respuesta al focalizar la radiación en la zona afectada. El análisis de los resultados de estos estudios indica que no existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia/efectividad de SBRT junto con marcadores de referencia a los 1, 2, 3 y/o 5 años, límites temporales evaluados entre los estudios, en comparación con tecnologías sin marcadores. La heterogeneidad de los datos no permite valorar la eficacia de la tecnología y el papel de los marcadores para estimar si permitirían buen control local de la zona tumoral y tasas de supervivencia. Uno de los estudios (51) evaluó la delimitación de la dosis de radiación en la zona a tratar y en los órganos cercanos con o sin marcadores de referencia para cáncer de próstata. La presencia de marcadores permitió una administración más precisa de la radiación similar a la administrada con RM. En este último caso, el tratamiento sería más seguro al no haber implantación, pero con mayor duración de tratamiento en comparación con otras técnicas de imagen (48 min vs. 12 min). Este estudio junto con otro previamente descrito (50), comparan el tratamiento SBRT con marcadores con la tecnología RM sin marcadores. Los resultados mostraron que RM sería una tecnología con mayor grado de eficacia y seguridad comparable con las tecnologías que requieren marcadores, pero más segura al no requerir su implantación.

La consideración del riesgo asociado a la exposición a la radiación en procedimientos de radioterapia es de gran relevancia en la práctica clínica. En los estudios incluidos, las dosis de radiación se aplicaron de forma fraccionada entre 2 y 5 fracciones.

En dos de los estudios incluidos para la indicación de cáncer de hígado se reportan 3 muertes por RILD (55,58).

La complejidad del procedimiento es otro factor importante en la evaluación de SBRT con marcadores. El proceso de implantación se basa en criterios clínicos por decisión de los especialistas. Requiere pruebas bioquímicas y de imagen previas para conocer con exactitud, por un lado, la situación clínica del paciente, y, por otro, la posición y morfología de la zona tumoral.

En función de estos parámetros clínicos, se hace una evaluación completa. Aquellos pacientes con un grado tumoral avanzado y/o visualización limitada del tumor no son candidatos para la implantación de marcadores, por lo que se buscan otras alternativas (54). Los estudios incluidos no reportan datos para analizar las diferencias en tiempo de tratamiento, aspectos organizativos, recursos utilizados, ni perspectiva del paciente sobre el uso de marcadores de referencia. Estos factores deben ser tenidos en cuenta por el equipo médico para decidir si la implantación de marcadores de referencia junto con SBRT podría ser el procedimiento más eficaz.

Los estudios no reportan suficientes datos para evaluar las diferencias de seguridad y eficacia/efectividad entre los diferentes tipos de marcadores, número implantados, y/o posición alrededor de la zona tumoral. Sólo cuatro estudios informaron del tipo de marcador usado, tipo oro esférico o espiral (52, 56, 57, 59). Ambos tipos presentan riesgos asociados a la seguridad debido a la implantación transtorácica. El tipo espiral parece mostrar menor riesgo debido a que presenta mayor estabilidad en el órgano insertado, menor riesgo de migración, buena visibilidad durante las pruebas de imagen y con pocos artefactos en la delineación de objetivos. En el caso de función cardiovascular incompatible y siempre que sea clínicamente posible, se recomienda este tipo de marcadores (52,57). El número de marcadores insertados en los estudios analizados oscila entre 4 – 6 (50,52,55) o entre 1 – 3 (56-58) y pueden posicionarse alrededor del tumor o insertados en el parénquima. Un estudio señala que la implantación se llevó a cabo alrededor de 4 semanas antes de SBRT (51). Aunque la franja de tiempo puede variar, lo más común suele ser de 1 semana. Se ha detectado variabilidad entre el tiempo de seguimiento de los pacientes post-SBRT (rango 2 y 31 meses) llevado a cabo con CT, PET-CT y RM.

Los tres ECAs (61-63) en marcha evalúan la eficacia y seguridad de SBRT con marcadores en cáncer de hígado y próstata. En estos estudios también se requiere la investigación de las posibles diferencias en cuanto al número, morfología, material y posicionamiento adecuado de los marcadores en la zona tumoral. La información derivada de estos ensayos clínicos y otros estudios, una vez disponible, será esencial para aportar mayor evidencia y permitir una evaluación más completa del papel de los marcadores de referencia en radioterapia.

## Limitaciones del informe

Es importante destacar que este trabajo presenta ciertas limitaciones. Los resultados de la revisión sistemática dependen de los estudios recuperados a través de la búsqueda bibliográfica. La inclusión únicamente de estudios publicados podría haber introducido un sesgo de localización de trabajos, dado que las revistas no indexadas en las principales bases de datos no estuvieron accesibles.

Además, es importante destacar que, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, y citados, lo que origina sesgo a favor del idioma inglés y sesgo de citación. En caso de existir sesgo de publicación, se podrían sobreestimar los resultados de los marcadores de referencia junto con la tecnología SBRT.

Es importante destacar que la mayor parte de los estudios incluidos llevan a cabo la selección de pacientes provenientes de un solo centro y que no son aleatorios, por lo que el sesgo de selección podría tener un efecto en los resultados.

Hasta la fecha, no se han localizado ECAs finalizados ni estudios con un tamaño de muestra suficiente, de calidad y controlados como para hacer estimaciones de la eficacia y seguridad de la tecnología estudiada, lo que podría dar lugar a la confusión de su uso potencial real.

## Lagunas del conocimiento

La principal laguna de conocimiento detectada en esta revisión ha sido la ausencia de evidencia a nivel de RS y ECAs que permitan evaluar la eficacia/efectividad, seguridad y eficiencia de la implantación de marcadores de referencia junto con la tecnología SBRT, para la indicación de cáncer de hígado, o para el resto de neoplasias.

Es relevante destacar que, hasta el momento, la evidencia se sustenta sobre resultados clínicos principalmente de estudios observacionales de carácter retrospectivo, con un limitado número de pacientes, seguimiento a corto plazo y ausencia de grupos comparadores. La evaluación de la eficacia y seguridad de la tecnología ha sido limitada debido a la escasez de la evidencia detectada y a la heterogeneidad de los datos. La evaluación de la eficiencia y la perspectiva de los pacientes sobre la tecnología no ha sido posible debido a la ausencia de evidencia detectada.

Dadas estas lagunas, sería recomendable realizar ECAs multicéntricos y con un número suficiente de pacientes de la tecnología SBRT junto con marcadores de referencia frente a otras tecnologías con o sin marcadores, con el fin para disponer de un cuerpo de evidencia más amplio que englobe:

- Detalles de las distintas opciones de marcadores disponibles, homogenización del número óptimo y de la posición de implantación.
- Homogenización de las técnicas de imagen para la implantación y tiempo seguimiento de los marcadores pre y post-SBRT.
- Especificación de las características basales de los pacientes para la implantación de los marcadores.
- Detalle de seguridad de la implantación de los marcadores a corto y largo plazo.
- Evaluación del ajuste de las dosis de radiación en los tejidos diana y colindantes junto con la implantación de marcadores.

De la misma forma, sería recomendable la realización de estudios específicos, o la inclusión en los mismos, de aspectos económicos, organizativos, y de perspectiva del paciente sobre la implantación de marcadores de referencia junto con SBRT.



# Conclusiones

Con una evidencia limitada derivada de estudios observacionales para cáncer hepático y para otras indicaciones como cáncer de próstata, páncreas y pulmón, en el presente informe se pueden alcanzar las siguientes conclusiones en cuanto a la evaluación de la tecnología SBRT aplicada con marcadores de referencia para el tratamiento de neoplasias:

Los marcadores de referencia junto a SBRT podría ser un procedimiento seguro en el tratamiento de neoplasias. No se han identificado eventos adversos graves entre las indicaciones analizadas.

- Los marcadores de referencia junto a SBRT podría ser una estrategia de tratamiento de primera línea entre las patologías mencionadas en este informe, o bien, ofrecer una alternativa terapéutica para aquellos tumores que actualmente carece de otras opciones de tratamiento.
- SBRT junto con marcadores de referencia permite dirigir el foco de radiación a tejidos tumorales y así evitar el daño a tejidos adyacentes sanos, aunque la precisión que aporta podría verse mermada por el carácter invasivo del procedimiento.
- Algunos estudios reflejan que los marcadores en espiral muestran menor número de eventos adversos en su implantación y mayor calidad de imagen y seguimiento en comparación con los esféricos.
- La implantación de marcadores no sería recomendable para pacientes que revistan gravedad, por lo que habría que valorar otras alternativas.

Los estudios evaluados en el presente informe muestran que los marcadores podrían usarse si garantizan la mejor guía de imagen en la zona tumoral sin promover la progresión de la enfermedad.

Es necesaria más investigación que amplíe la evidencia disponible y su calidad metodológica que permita obtener conclusiones más robustas. Concretamente, se necesitan estudios comparativos directos y prospectivos del uso de SBRT con marcadores de referencia con un seguimiento a largo plazo para diferentes indicaciones oncológicas. Estos estudios deben aportar datos de eficacia/efectividad y seguridad, además de incluir aspectos económicos, organizativos y de perspectiva del paciente.



# Referencias

1. European Society for Radiotherapy and Oncology. Radiation oncology cures cancer safely, today. Toolkit for Radiation Oncology Advocacy in Europe [Internet]. Brussels: ESTRO; 2016 [citado jun 2025]. URL: <https://user-swndwmf.cld.bz/ESTRO-Toolkit-for-Radiation-Oncology-Advocacy-in-Europe/26/>
2. Maceira Rozas MC, Salvador Garrido N. Revisión de las indicaciones de la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
3. Solberg TD, Balter JM, Benedict SH, Fraass BA, Kavanagh B, Miyamoto C, *et al.* Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(1):2-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.06.014>
4. Abel S, Lee S, Ludmir EB, Verma V. Principles and Applications of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(6):977-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.007>
5. Moskalenko M, Jones BL, Mueller A, Lewis S, Shiao JC, Zakem SJ, *et al.* Fiducial Markers Allow Accurate and Reproducible Delivery of Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. *Curr Oncol.* 2023;30(5):5054-61. doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol30050382>
6. Oldrini G, Taste-George H, Renard-Oldrini S, Baumann AS, Marchesi V, Troufléau P, *et al.* Implantation of fiducial markers in the liver for stereotactic body radiation therapy: Feasibility and results. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(6):589-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.010>
7. Khullar K, Dhawan ST, Noshier J, Jabbour SK. Fiducial marker migration following computed tomography-guided placement in the liver: a case report. *AME Case Rep.* 2021;5:15. doi: <https://doi.org/10.21037/acr-20-153>
8. Soni PD, Palta M. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current State and Future Opportunities. *Dig Dis Sci.* 2019;64(4):1008-15. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05539-0>
9. Kimura T, Doi Y, Takahashi S, Kubo K, Imano N, Takeuchi Y, *et al.* An overview of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(4):271-9. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1744434>

10. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
11. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2025. [Internet]. [s.d.]: REDECAN; 2025 [citado junio 2025]. URL: <https://redecan.org/storage/documentation/442e1d1a-4040-4674-81cf-5e6a67af6458.pdf>
12. Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2019;131:135-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.005>
13. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(1):52-60. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.203>
14. Grégoire V, Guckenberger M, Haustermans K, Lagendijk JJW, Ménard C, Pötter R, *et al.* Image guidance in radiation therapy for better cure of cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(7):1470-91. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12751>
15. MacKenzie MA, Lachaine M, Murray B, Fallone BG, Robinson D, Field GC. Dosimetric verification of inverse planned step and shoot multileaf collimator fields from a commercial treatment planning system. *J Appl Clin Med Phys.* 2002;3(2):97-109. doi: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v3i2.2580>
16. Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, Kitamura K, van Herk M, Kagei K, *et al.* Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(4):1187-95. doi: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00748-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00748-3)
17. Scher N, Bollet M, Bouilhol G, Tannouri R, Khemiri I, Vouillaume A, *et al.* Safety and efficacy of fiducial marker implantation for robotic stereotactic body radiation therapy with fiducial tracking. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):167. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1373-2>
18. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol.* 2007;25(8):947-52. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2006.09.7469>
19. Verma V, Hasan S, Wegner RE, Abel S, Colonias A. Stereotactic ablative radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2019;131:145-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.006>

20. Myrehaug S, Sahgal A, Russo SM, Lo SS, Rosati LM, Mayr NA, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer: recent progress and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(5):523-30. doi: <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1168698>
21. Seiler S, Rahimi A, Choudhery S, Garwood D, Spangler A, Cherian S, *et al.* Ultrasound-Guided Placement of Gold Fiducial Markers for Stereotactic Partial-Breast Irradiation. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(3):685-8. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.15.14771>
22. Haque W, Butler EB, Teh BS. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer-a review. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(Suppl 2):S10. doi: <https://doi.org/10.21037/cco.2017.06.05>
23. Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp I, Bruckner T, Bostel T, *et al.* Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;128(2):274-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.04.030>
24. Høyer M. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Chin Clin Oncol.* 2017;6(Suppl 2):S15. doi: <https://doi.org/10.21037/cco.2017.07.01>
25. Zhou PX, Zhang Y, Zhang QB, Zhang GQ, Yu H, Zhang SX. Functional Liver Imaging in Radiotherapy for Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:898435. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.898435>
26. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, Miften M, Ten Haken RK, Dawson LA, *et al.* Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):188-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.288>
27. Donato H, França M, Candelária I, Caseiro-Alves F. Liver MRI: From basic protocol to advanced techniques. *Eur J Radiol.* 2017;93:30-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.028>
28. Bredfeldt JS, Liu L, Feng M, Cao Y, Balter JM. Synthetic CT for MRI-based liver stereotactic body radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol.* 2017;62(8):2922-34. doi: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa5059>
29. Yamamoto M. Gamma Knife radiosurgery: technology, applications, and future directions. *Neurosurg Clin N Am.* 1999;10(2):181-202.
30. Boyd TS, Mehta MP. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology (Williston Park).* 1999;13(10):1397-409; discussion, 409-10, 413.
31. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;69(1-4 Pt 2):124-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000099863>

32. Chang SD, Adler JR. Robotics and radiosurgery--the cyberknife. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001;76(3-4):204-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000066719>
33. López-Pedraza Gómez MJ, Calcerrada Díaz-Santos N, Blasco Amaro JA. Revisión sistemática de la eficacia y seguridad del Ciberknife: indicaciones y resultados en el tratamiento de lesiones intra y extra craneales. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2009.
34. Rahimy E, Szalkowski G, Wang L, Gibbs I, Park DJ, Soltys SG, *et al.* CyberKnife Robotic Stereotactic Radiosurgery. En: Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP, editors. *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: A Comprehensive Guide.* Cham: Springer Nature Switzerland; 2024. p. 73-82.
35. Wunderink W, Méndez Romero A, Seppenwoolde Y, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Potentials and limitations of guiding liver stereotactic body radiation therapy set-up on liver-implanted fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(5):1573-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.040>
36. Kothary N, Dieterich S, Louie JD, Chang DT, Hofmann LV, Sze DY. Percutaneous implantation of fiducial markers for imaging-guided radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(4):1090-6. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.08.1399>
37. Ding C, Saw CB, Timmerman RD. Cyberknife stereotactic radiosurgery and radiation therapy treatment planning system. *Med Dosim.* 2018;43(2):129-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.02.006>
38. O'Neill AG, Jain S, Hounsell AR, O'Sullivan JM. Fiducial marker guided prostate radiotherapy: a review. *Br J Radiol.* 2016;89(1068):20160296. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.20160296>
39. Sotiropoulou E, Stathochristopoulou I, Stathopoulos K, Verigos K, Salvaras N, Thanos L. CT-guided fiducial placement for cyberknife stereotactic radiosurgery: an initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(3):586-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00270-009-9748-7>
40. Pop D, Venissac N, Bondiau PY, Mouroux J. Peroperative fiducial placement for postoperative stereotactic Cyberknife radiosurgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(6):1034-6. doi: <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.227348>
41. Anantham D, Feller-Kopman D, Shanmugham LN, Berman SM, DeCamp MM, Gangadharan SP, *et al.* Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fiducial placement for robotic stereotactic radiosurgery of lung tumors: a feasibility study. *Chest.* 2007;132(3):930-5. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.07-0522>

42. Park WG, Yan BM, Schellenberg D, Kim J, Chang DT, Koong A, *et al.* EUS-guided gold fiducial insertion for image-guided radiation therapy of pancreatic cancer: 50 successful cases without fluoroscopy. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):513-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.10.030>
43. Young S, Vogel J, Wiley S, Caridi J. Transarterial fiducial marker placement: a novel technique. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(5):756-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.01.011>
44. Kim JH, Hong SS, Kim JH, Park HJ, Chang YW, Chang AR, *et al.* Safety and efficacy of ultrasound-guided fiducial marker implantation for CyberKnife radiation therapy. *Korean J Radiol.* 2012;13(3):307-13. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2012.13.3.307>
45. Kothary N, Heit JJ, Louie JD, Kuo WT, Loo BW, Jr., Koong A, *et al.* Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker implantation for image-guided radiation therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(2):235-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2008.09.026>
46. Seppenwoolde Y, Wunderink W, Wunderink-van Veen SR, Storchi P, Méndez Romero A, Heijmen BJ. Treatment precision of image-guided liver SBRT using implanted fiducial markers depends on marker-tumour distance. *Phys Med Biol.* 2011;56(17):5445-68. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/17/001>
47. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
48. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj.* 2017;358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
49. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2024 [citado junio 2025]. URL: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
50. Leeman JE, Shin KY, Chen YH, Mak RH, Nguyen PL, D'Amico AV, *et al.* Acute toxicity comparison of magnetic resonance-guided adaptive versus fiducial or computed tomography-guided non-adaptive prostate stereotactic body radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2023;129(19):3044-52. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.34836>

51. Nicosia L, Sicignano G, Rigo M, Figlia V, Cuccia F, De Simone A, *et al.* Daily dosimetric variation between image-guided volumetric modulated arc radiotherapy and MR-guided daily adaptive radiotherapy for prostate cancer stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol.* 2021;60(2):215-21. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1821090>
52. Oudin V, Salleron J, Marchesi V, Peiffert D, Khadige M, Faivre JC. CyberKnife® stereotactic radiation therapy for stage I lung cancer and pulmonary oligometastases: is fiducial implantation still relevant?-a cohort study. *J Thorac Dis.* 2023;15(9):4636-47. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1245>
53. Kelley KD, Benninghoff DL, Stein JS, Li JZ, Byrnes RT, Potters L, *et al.* Medically inoperable peripheral lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2015;10:120. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0423-7>
54. Moningi S, Abi Jaoude J, Kouzy R, Lin D, Nguyen ND, Garcia Garcia CJ, *et al.* Impact of Fiducial Marker Placement Before Stereotactic Body Radiation Therapy on Clinical Outcomes in Patients With Pancreatic Cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2021;6(2):100621. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.11.006>
55. Huang WY, Jen YM, Lee MS, Chang LP, Chen CM, Ko KH, *et al.* Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):355-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.058>
56. Gerum S, Heinz C, Belka C, Walter F, Paprottka P, De Toni EN, *et al.* Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with hepatocellular carcinoma and oligometastatic liver disease. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1048-4>
57. Hanazawa H, Takahashi S, Shiinoki T, Park SC, Yuasa Y, Koike M, *et al.* Clinical assessment of coiled fiducial markers as internal surrogates for hepatocellular carcinomas during gated stereotactic body radiotherapy with a real-time tumor-tracking system. *Radiother Oncol.* 2017;123(1):43-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.02.010>
58. Berkovic P, Gulyban A, Nguyen PV, Dechambre D, Martinive P, Jansen N, *et al.* Stereotactic Robotic Body Radiotherapy for Patients With Unresectable Hepatic Oligorecurrence. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(4):349-57.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.006>
59. Bibault JE, Dewas S, Vautravers-Dewas C, Hollebecque A, Jarraya H, Lacornerie T, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity. *PLoS One.* 2013;8(10):e77472. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077472>

60. Moningi S, Choudhury AD, Martin NE, Nguyen PL, D'Amico AV, Cagney DN, *et al.* MR-guided prostate SBRT in prostate cancer patients with low-volume metastatic disease. *World J Urol.* 2023;41(12):3889-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04675-7>
61. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT03386045, Optimal Prostate Fractionation Study; 2017 [citado junio 2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03386045>
62. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT04384770, CT-guided Stereotactic Body Radiation Therapy and MRI-guided Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer, MIRAGE Study; 2020 [citado junio 2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04384770>
63. Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) [Internet]. Hong Kong: Hong Kong Baptist University. Identificador ChiCTR2300072236, Efficacy and safety of implanted fiducial markers in the treatment of liver malignancies with cyberknife; 2023 [citado junio 2024]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showprojEN.html?proj=191641>
64. Ma TM, Lamb JM, Casado M, Wang X, Basehart TV, Yang Y, *et al.* Magnetic resonance imaging-guided stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (mirage): a phase iii randomized trial. *BMC Cancer.* 2021;21(1):538. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08281-x>



# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

### Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 26, 2024>.

Fecha de búsqueda: 26 septiembre 2024.

*Search Strategy:*

1. exp Neoplasms/
2. (carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or adenoma\* or fibroid\* or nodules or nodes).ti,ab.
3. 1 or 2
4. exp Radiosurgery/ or exp Radiotherapy, Image-Guided/ or exp Radiotherapy, Computer-Assisted/
5. (("Gamma Knife" or "Linear Accelerator" or LINAC or CyberKnife or "hypo fractionated" or hypofractionated or single-fraction or single-dose) adj3 Radiosurger\*).tw,kw.
6. (Stereotactic adj3 (Radiotherap\* or Radiosurger\* or Radiation? or ablative)).tw,kw.
7. (stereotaxis or sbrt or srs or sbrs or ssr or sabr).tw.
8. (Gamma knife or Cyber knife or Cyberknife or Cyber-knife or linac or Novalis or Trilogy or XKnife or Synchrony or Synergy or Elekta or Elekta Axesse or Perfexion or Gamma ART 6000 or American Radiosurgery or Rotating Gamma System Vertex360 or Synergy or ExacTrac or BrainLAB).mp.
9. exp Ultrasonography/ or Ultrasonography, Interventional/
10. ("ultras\*" or "sonogra\*" or echotomography or "echogra\*").tw.
11. Tomography, X-Ray Computed/
12. (((CT or CAT) adj3 (X-ray\* or XRAY\* or scan\* or exam\*)) or (comput\* adj2 tomograph\*)).tw.
13. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14. reference standards/ or exp fiducial markers/
15. (fiducial? or fuduciary).tw,kw,kf.
16. 14 or 15

17. 13 and 16
18. 3 and 17
19. (letter or "case report\*" or "historical article\*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
20. 18 not 19
21. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\*.tw. or metaanaly\*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic\* adj (review\* or overview\*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography\*.ab. or hand-search\*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search\*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg\*).ab.
22. 20 and 21
23. animals/ not (animals/ and humans/)
24. 22 not 23
25. Randomized Controlled Trials as Topic/
26. Randomized controlled trial/
27. Random Allocation/
28. Double Blind Method/
29. Single Blind Method/
30. Clinical trial/
31. Clinical trial, phase i.pt.
32. Clinical trial, phase ii.pt.
33. Clinical trial, phase iii.pt.
34. Clinical trial, phase iv.pt.
35. Controlled clinical trial.pt.
36. Randomized controlled trial.pt.
37. Multicenter study.pt.
38. Multicenter study.pt.
39. Clinical trial.pt.
40. (clinical adj trial\$).tw.
41. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
42. placebos/
43. placebo\$.tw.

- 44. Randomly allocated.tw.
- 45. (allocated adj2 random\$).tw.
- 46. 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45
- 47. 20 and 46
- 48. animals/ not (animals/ and humans/)
- 49. 47 not 48
- 50. Epidemiologic studies/
- 51. exp case control studies/
- 52. exp cohort studies/
- 53. Case control.tw.
- 54. (cohort adj (study or studies)).tw.
- 55. Cohort analy\$.tw.
- 56. (Follow up adj (study or studies)).tw.
- 57. (observational adj (study or studies)).tw.
- 58. Longitudinal.tw.
- 59. Retrospective.tw.
- 60. Cross sectional.tw.
- 61. Cross-sectional studies/
- 62. 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61
- 63. 20 and 62
- 64. Animals / not (animals/ and humans/)
- 65. 63 not 64
- 66. 24 or 49 or 65

## EMBASE

Fecha de búsqueda: septiembre 2024.

- #1. 'neoplasm'/exp
- #2. carcinoma:ti,ab OR cancer:ti,ab OR malign\*:ti,ab OR tumor\*:ti,ab OR tumour\*:ti,ab OR neoplas\*:ti,ab OR metastas\*:ti,ab OR onco\*:ti,ab OR sarcoma\*:ti,ab OR osteosarcoma\*:ti,ab OR lymphom\*:ti,ab OR melanom\*:ti,ab OR adenoma\*:ti,ab OR fibroid\*:ti,ab OR nodules:ti,ab OR nodes:ti,ab
- #3. #1 OR #2

- #4. 'radiosurgery'/exp OR 'radiosurgery' OR 'image guided radiotherapy'/exp OR 'image guided radiotherapy' OR 'computer assisted radiotherapy'/exp OR 'computer assisted radiotherapy'
- #5. (('gamma knife' OR 'linear accelerator' OR linac OR cyberknife OR 'hypo fractionated' OR hypofractionated OR 'single fraction' OR 'single dose') NEAR/3 radiosurger\*):ti,ab,kw
- #6. (stereotactic NEAR/3 (radiotherap\* OR radiosurger\* OR radiation? OR ablative)):ti,ab,kw
- #7. stereotaxis:ti,ab OR sbrt:ti,ab OR srs:ti,ab OR sbrs:ti,ab OR ssr:ti,ab OR sabr:ti,ab
- #8. 'gamma knife':ti,ab,kw OR cyberknife:ti,ab,kw OR 'cyber knife':ti,ab,kw OR linac:ti,ab,kw OR novalis:ti,ab,kw OR trilogy:ti,ab,kw OR xknife:ti,ab,kw OR synchrony:ti,ab,kw OR elekta:ti,ab,kw OR 'elekta axesse':ti,ab,kw OR perfexion:ti,ab,kw OR 'gamma art 6000':ti,ab,kw OR 'american radiosurgery':ti,ab,kw OR 'rotating gamma system vertex360':ti,ab,kw OR synergy:ti,ab,kw OR exactract:ti,ab,kw OR brainlab:ti,ab,kw
- #9. 'echography'/exp OR 'interventional ultrasonography'/exp
- #10. 'ultras\*':ti,ab OR 'sonogra\*':ti,ab OR echotomography:ti,ab OR 'echogra\*':ti,ab
- #11. 'x-ray computed tomography'/exp
- #12. (((ct OR cat) NEAR/3 ('x ray\*' OR xray\* OR scan\* OR exam\*)):ti,ab) OR ((comput\* NEAR/2 tomograph\*):ti,ab)
- #13. #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
- #14. 'radiation equipment'/de OR 'fiducial marker'/exp
- #15. fiducial?:ti,ab,kw OR fuducial:ti,ab,kw OR "reference standars":ti,ab,kw
- #16. #14 OR #15
- #17. #13 AND #16
- #18. #3 AND #17
- #19. 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp
- #20. #18 NOT #19

#21. 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy\*):ti,ab) OR metaanalys\*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review\* OR overview\*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph\*:ab OR 'hand-search\*':ab OR 'manual search\*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)

#22. #20 AND #21

#23. #22 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim

#24. 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR "randomi?ed controlled trial\$":ti,ab OR rct:ti,ab OR ((random\$ NEAR/2 allocat\$):ti,ab) OR "single blind\$":ti,ab OR "double blind\$":ti,ab OR (((treble OR triple) NEAR/1 blind\$):ti,ab) OR placebo\$":ti,ab

#25. #20 AND #24

#26. #25 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim

#27. 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/de

#28. 'prospective study'/de

#29. 'randomized controlled trial (topic)'/de

#30. #28 NOT #29

#31. 'cohort analysis'/de

#32. (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab

#33. ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab

#34. ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab

#35. (observational NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab

#36. (epidemiologic\* NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab

#37. ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab

#38. #27 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37

#39. #20 AND #38

#40. #39 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)  
AND [humans]/lim  
#41. #23 OR #26 OR #40

## Cochrane Library

Fecha de búsqueda: septiembre de 2024.

- #1. [mh Neoplasms]
- #2. (carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or adenoma\* or fibroid\* or nodules or nodes):ti,ab
- #3. #1 OR #2
- #4. [mh Radiosurgery] or [mh "Radiotherapy, Image-Guided"] or [mh "Radiotherapy, Computer-Assisted"]
- #5. (("Gamma Knife" or "Linear Accelerator" or LINAC or CyberKnife or "hypo fractionated" or hypofractionated or single-fraction or single-dose) NEAR/3 Radiosurger\*):ti,ab,kw
- #6. (Stereotactic NEAR/3 (Radiotherap\* or Radiosurger\* or Radiation? or ablative)):ti,ab,kw
- #7. (stereotaxis or sbrt or srs or sbrs or ssr or sabr):ti,ab
- #8. ("Gamma knife" or "Cyber knife" or Cyberknife or Cyber-knife or linac or Novalis or Trilogy or XKnife or Synchrony or Synergy or Elekta or "Elekta Axesse" or Perfexion or "Gamma ART 6000" or "American Radiosurgery" or "Rotating Gamma System Vertex360" or Synergy or ExacTrac or BrainLAB):ti,ab,kw
- #9. [mh Ultrasonography] or [mh "Ultrasonography, Interventional"]
- #10. (ultras\* or sonogra\* or echotomography or echogra\*):ti,ab
- #11. [mh "Tomography, X-Ray Computed"]
- #12. (((CT or CAT) NEAR/3 (X-ray\* or XRAY\* or scan\* or exam\*)) or (comput\* NEAR/2 tomograph\*)):ti,ab
- #13. #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
- #14. [mh "Reference Standards"] or [mh "fiducial markers"]
- #15. #15 (fiducial? or fudiciary or lumicoil):ti,ab,kw
- #16. #14 OR #15
- #17. #13 AND #16
- #18. #3 AND #17

## Web of Science (SCI)

Fecha de búsqueda: septiembre de 2024

1. TI=(carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or adenoma\* or fibroid\* or nodules or nodes) OR AB=(carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or adenoma\* or fibroid\* or nodules or nodes)
2. TI=(Radiosurgery or "Radiotherapy Image-Guided" or "Radiotherapy Computer-Assisted") OR AB=(Radiosurgery or "Radiotherapy Image-Guided" or "Radiotherapy Computer-Assisted")
3. TI=(("Gamma Knife" or "Linear Accelerator" or LINAC or CyberKnife or "hypo fractionated" or hypofractionated or single-fraction or single-dose) NEAR/3 Radiosurger\*) OR AB=(("Gamma Knife" or "Linear Accelerator" or LINAC or CyberKnife or "hypo fractionated" or hypofractionated or single-fraction or single-dose) NEAR/3 Radiosurger\*)
4. TI=(Stereotactic NEAR/3 (Radiotherap\* or Radiosurger\* or Radiation? or ablative)) OR AB=(Stereotactic NEAR/3 (Radiotherap\* or Radiosurger\* or Radiation? or ablative))
5. TI=(stereotaxis or sbrt or srs or sbrs or ssr or sabr) OR AB=(stereotaxis or sbrt or srs or sbrs or ssr or sabr)
6. TI=("Gamma knife" or "Cyber knife" or Cyberknife or Cyberknife or linac or Novalis or Trilogy or XKnife or Synchrony or Synergy or Elekta or "Elekta Axesse" or Perfexion or "Gamma ART 6000" or "American Radiosurgery" or "Rotating Gamma System Vertex360" or Synergy or ExacTrac or BrainLAB) OR AB=("Gamma knife" or "Cyber knife" or Cyberknife or Cyberknife or linac or Novalis or Trilogy or XKnife or Synchrony or Synergy or Elekta or "Elekta Axesse" or Perfexion or "Gamma ART 6000" or "American Radiosurgery" or "Rotating Gamma System Vertex360" or Synergy or ExacTrac or BrainLAB)
7. TI=(Ultrasonography or ultras\* or sonogra\* or echotomography or echogra\*) OR B=(Ultrasonography or ultras\* or sonogra\* or echotomography or echogra\*)
8. TI=(((CT or CAT) NEAR/3 (X-ray\* or XRAY\* or scan\* or exam\*)) or (comput\* NEAR/2 tomograph\*)) OR AB=(((CT or CAT) NEAR/3 (X-ray\* or XRAY\* or scan\* or exam\*)) or (comput\* NEAR/2 tomograph\*))
9. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

10. TI=( "Reference Standards" OR fiducial? or fuduciary) OR AB=( "Reference Standards" OR fiducial? or fuduciary)
11. #9 AND #10
12. #11 AND #1
13. TI=(systematic review) OR AB=(systematic review)
14. #12 AND #13
15. TI=(random\* or blind\* or allocat\* or assign\* or trial\* or placebo\* or crossover\* or cross-over\*) OR AB=(random\* or blind\* or allocat\* or assign\* or trial\* or placebo\* or crossover\* or cross-over\*)
16. #15 AND #12
17. TI=( "Epidemiologic studies" OR "case control studies" OR cohort studies OR "Case control" OR (cohort NEAR/1 (study or studies)) OR "Cohort analy\*" OR (Follow up NEAR (study or studies)) OR (observational NEAR (study or studies)) OR Longitudinal OR Retrospective OR "Cross sectional" OR "Cross-sectional studies") OR AB=( "Epidemiologic studies" OR "case control studies" OR cohort studies OR "Case control" OR (cohort NEAR/1 (study or studies)) OR "Cohort analy\*" OR (Follow up NEAR (study or studies)) OR (observational NEAR (study or studies)) OR Longitudinal OR Retrospective OR "Cross sectional" OR "Cross-sectional studies")
18. #17 AND #12
19. #18 OR #16 OR #14

## INAHTA

Fecha de búsqueda: septiembre de 2024.

1. "Neoplasms" [mh]
2. (carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or adenoma\* or fibroid\* or nodules or nodes).[title] OR (carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or adenoma\* or fibroid\* or nodules or nodes).[abs]
3. #2 OR #1
4. "Radiosurgery" [mhe] OR "Radiotherapy, Image-Guided" [mhe] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" [mhe]

5. (((Gamma Knife" or "Linear Accelerator" or LINAC or CyberKnife or "hypo fractionated" or hypofractionated or single-fraction or single-dose) AND Radiosurger\*))[title] OR (("Gamma Knife" or "Linear Accelerator" or LINAC or CyberKnife or "hypo fractionated" or hypofractionated or single-fraction or single-dose) AND Radiosurger\*))[abs]
6. (Stereotactic AND (Radiotherap\* or Radiosurger\* or Radiation\* or ablative))[title] OR (Stereotactic AND (Radiotherap\* or Radiosurger\* or Radiation\* or ablative))[abs]
7. (stereotaxis or sbrt or srs or sbrs or ssr or sabr)[title] OR (stereotaxis or sbrt or srs or sbrs or ssr or sabr).[abs]
8. ("Gamma knife" or "Cyber knife" or Cyberknife or Cyber-knife or linac or Novalis or Trilogy or XKnife or Synchrony or Synergy or Elekta or "Elekta Axesse" or Perfexion or "Gamma ART 6000" or "American Radiosurgery" or "Rotating Gamma System Vertex360" or Synergy or ExacTrac or BrainLAB)[title] OR ("Gamma knife" or "Cyber knife" or Cyberknife or Cyber-knife or linac or Novalis or Trilogy or XKnife or Synchrony or Synergy or Elekta or "Elekta Axesse" or Perfexion or "Gamma ART 6000" or "American Radiosurgery" or "Rotating Gamma System Vertex360" or Synergy or ExacTrac or BrainLAB)[abs]
9. "Ultrasonography"[mhe] OR "Ultrasonography, Interventional"[mh]
10. ("ultras\*" or "sonogra\*" or echotomography or "echogra\*")[title] OR ("ultras\*" or "sonogra\*" or echotomography or "echogra\*")[abs]
11. "Tomography, X-Ray Computed"[mh]
12. (((CT or CAT) AND (X-ray\* or XRAY\* or scan\* or exam\*)) or (comput\* AND tomograph\*))[title] OR (((CT or CAT) AND (X-ray\* or XRAY\* or scan\* or exam\*)) or (comput\* AND tomograph\*))[abs]
13. #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4
14. "Reference Standards"[mh] OR "Fiducial Markers"[mhe]
15. (fiducial\* or fudiciary)[title] OR (fiducial\* or fudiciary)[abs]
16. #15 OR #14
17. #16 AND #13
18. #17 AND #3

## CINAHL

Fecha de búsqueda: septiembre de 2024.

- S1 (MH "Neoplasms+")
- S2 TI ( (carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or adenoma\* or fibroid\* or nodules or nodes)) OR AB ( (carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or adenoma\* or fibroid\* or nodules or nodes))
- S3 S1 OR S2
- S4 (MH "Radiosurgery") OR "Radiotherapy, Image-Guided" OR (MH "Radiotherapy, Computer-Assisted+")
- S5 TI ( ((Gamma Knife" or "Linear Accelerator" or LINAC or CyberKnife or "hypo fractionated" or hypofractionated or single-fraction or single-dose) N3 Radiosurger\*) ) OR AB ( ((Gamma Knife" or "Linear Accelerator" or LINAC or CyberKnife or "hypo fractionated" or hypofractionated or single-fraction or single-dose) N3 Radiosurger\*) )
- S6 TI ( (Stereotactic N3 (Radiotherap\* or Radiosurger\* or Radiation# or ablative)) ) OR AB ( (Stereotactic N3 (Radiotherap\* or Radiosurger\* or Radiation# or ablative)) )
- S7 TI ( (stereotaxis or sbrt or srs or sbrs or ssr or sabr) ) OR AB ( (stereotaxis or sbrt or srs or sbrs or ssr or sabr) )
- S8 TI ( (Gamma knife or Cyber knife or Cyberknife or Cyber-knife or linac or Novalis or Trilogy or XKnife or Synchrony or Synergy or Elekta or Elekta Axesse or Perfexion or Gamma ART 6000 or American Radiosurgery or Rotating Gamma System Vertex360 or Synergy or ExacTrac or BrainLAB) ) OR AB ( (Gamma knife or Cyber knife or Cyberknife or Cyber-knife or linac or Novalis or Trilogy or XKnife or Synchrony or Synergy or Elekta or Elekta Axesse or Perfexion or Gamma ART 6000 or American Radiosurgery or Rotating Gamma System Vertex360 or Synergy or ExacTrac or BrainLAB) )
- S9 (MH "Ultrasoundography+") OR "Ultrasoundography Interventional"
- S10 TI ( ("ultras\*" or "sonogra\*" or echotomography or "echogra\*")) OR AB ( ("ultras\*" or "sonogra\*" or echotomography or "echogra\*"))
- S11 (MH "Tomography, X-Ray Computed+")

S12 TI (((CT or CAT) N3 (X-ray\* or XRAY\* or scan\* or exam\*)) or (comput\* N2 tomograph\*)) ) OR AB ( (((CT or CAT) N3 (X-ray\* or XRAY\* or scan\* or exam\*)) or (comput\* N2 tomograph\*))

S13 S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12

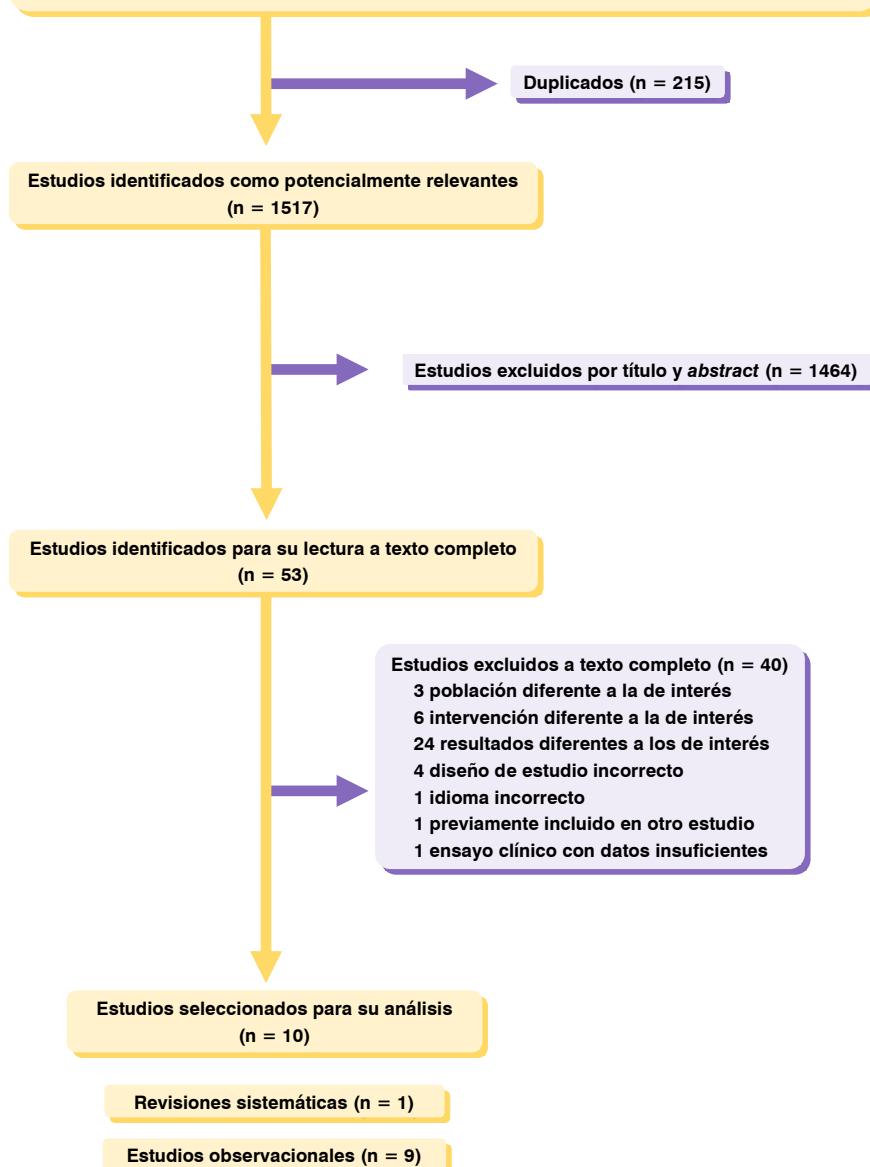
S14 "reference standards" OR "fiducial markers"

S15 S13 AND S14

S16 S3 AND S15 Limiters - Exclude MEDLINE records

## Anexo 2. Diagrama de flujo

Medline (n = 876), TripDataBase (n = 212), Web of Science (n = 177), Embase (n = 161), CENTRAL (n = 142), CINAHL (n = 48); ClinicalTrials (n = 7), INAHTA (n = 6); ICTPR (n = 1), CDA-AMC (n = 23), NICE (n = 70), AHQR (n = 3), RedETS (n = 6)  
Total = 1732



## Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

<b>Listado de artículos excluidos a texto completo</b>	
<b>Motivo de exclusión</b>	<b>Referencia</b>
<b>Población diferente a la de interés</b>	Kress MS, Collins BT, Collins SP, Dritschilo A, Gagnon G, Unger K. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer: analysis of safety, feasibility, and early outcomes. <i>Front Oncol.</i> 2012; 2:8. doi: <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00008">https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00008</a>
	Anstadt EJ, Shunway R, Colasanto J, Grew D. Single community-based institutional series of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of liver metastases. <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2019;10(2):330-38. doi: <a href="https://doi.org/10.21037/jgo.2018.11.03">https://doi.org/10.21037/jgo.2018.11.03</a>
	Moskalenko M, Jones BL, Mueller A, Lewis S, Shiao JC, Zakem SJ, Robin TP, Goodman KA. Fiducial Markers Allow Accurate and Reproducible Delivery of Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. <i>Curr Oncol.</i> 2023;30(5):5054-61. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/curroncol30050382">https://doi.org/10.3390/curroncol30050382</a>
<b>Intervención diferente a la de interés</b>	Craig T, Xiao Y, McNulty S, Dawson LA. Insights From Image Guided Radiation Therapy Credentialing for the NRG Oncology RTOG 1112 Liver Stereotactic Body Radiation Therapy Trial. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2023;13(3):239-45. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.11.013">https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.11.013</a>
	Wunderink W, Méndez Romero A, de Kruif W, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2008;71(3):907-15. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.03.010">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.03.010</a>
	Habermehl D, Naumann P, Bendl R, Oelfke U, Nill S, Debus J, Combs SE. Evaluation of inter- and intrafractional motion of liver tumors using interstitial markers and implantable electromagnetic radiotransmitters in the context of image-guided radiotherapy (IGRT) - the ESMERALDA trial. <i>Radiat Oncol.</i> 2015;10:143. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s13014-015-0456-y">https://doi.org/10.1186/s13014-015-0456-y</a>
	Dutta D, Yarlagadda S, Kalavagunta S, Nair H, Sasidharan A, Nimmya SK, Kannan R, George S, Edappattu A, Haridas NK, Jose WM, Keechilat P, Valsan A, Koshy A, Gopalakrishna R, Sadasivan S, Gopalakrishnan U, Balakrishnan D, Sudheer OV, Surendran S. Co-relation of Portal Vein Tumour Thrombus Response with Survival Function Following Robotic Radiosurgery in Vascular Invasive Hepatocellular Carcinoma. <i>J Clin Exp Hepatol.</i> 2024;14(5):101404. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.101404">https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.101404</a>
	Craig T, Xiao Y, McNulty S, Dawson LA. Insights from Image Guided Radiation Therapy Credentialing for the NRG Oncology RTOG 1112 Liver Stereotactic Body Radiation Therapy Trial. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2023;13(3):239-45. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.11.013">https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.11.013</a>
	Tanaka O, Nishigaki Y, Hayashi H, Iida T, Yokoyama T, Takenaka E, Yama E, Tomita E. The advantage of iron-containing fiducial markers placed with a thin needle for radiotherapy of liver cancer in terms of visualization on MRI: an initial experience of Gold Anchor. <i>Radiol Case Rep.</i> 2017;12(2):416-21. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.03.014">https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.03.014</a>

**Listado de artículos excluidos a texto completo (continuación)**

<b>Resultados diferentes a los de interés</b>	Liang Z, Liu H, Xue J, Hu B, Zhu B, Li Q, Zhang S, Wu G. Evaluation of the intra- and interfractional tumor motion and variability by fiducial-based real-time tracking in liver stereotactic body radiation therapy. <i>J Appl Clin Med Phys.</i> 2018;19(3):94-100. doi: <a href="https://doi.org/10.1002/acm2.12292">https://doi.org/10.1002/acm2.12292</a>
	Bedos L, Riou O, Aillères N, Braccini A, Molinier J, Moscardo CL, Azria D, Fenoglietto P. Evaluation of reproducibility of tumor repositioning during multiple breathing cycles for liver stereotactic body radiotherapy treatment. <i>Rep Pract Oncol Radiother.</i> 2017 Mar-Apr;22(2):132-140. doi: 10.1016/j.rpor.2016.07.007
	Doi H, Harui S, Nakajima H, Ando A, Kamino K, Fujiwara M, Nakajima T, Ikura S, Aihara T, Yamanaka N. Clinical Implications of a Novel, Iron-containing Fiducial Marker in Radiotherapy for Liver Tumors: An Initial Experience. <i>Cureus.</i> 2017;9(12): e1902. doi: <a href="https://doi.org/10.7759/cureus">https://doi.org/10.7759/cureus</a>
	Tepper J. A Dose-finding, Safety and Preliminary Efficacy Study of Stereotactic Radiosurgery for Hepato-cellular Carcinoma and Metastatic Disease to the Liver [Internet]. 2012. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - [cited 2025 mar]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01528878">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01528878</a> . Identifier: NCT01528878.
	Cantaloube M, Castan F, Creoff M, Prunaretty J, Bordeau K, Michalet M, Assenat E, Guiu B, Pageaux GP, Ychou M, Aillères N, Fenoglietto P, Azria D, Riou O. Image-Guided Liver Stereotactic Body Radiotherapy Using VMAT and Real-Time Adaptive Tumor Gating: Evaluation of the Efficacy and Toxicity for Hepatocellular Carcinoma. <i>Cancers (Basel).</i> 2021;13(19):4853. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/cancers13194853">https://doi.org/10.3390/cancers13194853</a>
	Liu M, Cygler JE, Vandervoort E. Geometrical tracking accuracy and appropriate PTV margins for robotic radiosurgery of liver lesions by SBRT. <i>Acta Oncol.</i> 2019;58(6):906-915. doi: <a href="https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1578896">https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1578896</a>
	Heinz C, Gerum S, Freislederer P, Ganswindt U, Roeder F, Corradini S, Belka C, Niyazi M. Feasibility study on image guided patient positioning for stereotactic body radiation therapy of liver malignancies guided by liver motion. <i>Radiat Oncol.</i> 2016; 11:88. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s13014-016-0662-2">https://doi.org/10.1186/s13014-016-0662-2</a>
	Liang Z, Liu H, Xue J, Hu B, Zhu B, Li Q, Zhang S, Wu G. Evaluation of the intra- and interfractional tumor motion and variability by fiducial-based real-time tracking in liver stereotactic body radiation therapy. <i>J Appl Clin Med Phys.</i> 2018 May;19(3):94-100. doi: <a href="https://doi.org/10.1002/acm2.12292">https://doi.org/10.1002/acm2.12292</a>
	Tascón-Vidarte JD, Stick LB, Josipovic M, Risum S, Jomier J, Erleben K, Vogelius IR, Darkner S. Accuracy and consistency of intensity-based deformable image registration in 4DCT for tumor motion estimation in liver radiotherapy planning. <i>PLoS One.</i> 2022;17(7): e0271064. doi: <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271064">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271064</a>
	Van den Begin R, Engels B, Boussaer M, Dhont J, Burghela M, Depuydt T, Poels K, Collen C, Gevaert T, Verellen D, Storme G, de Mey J, De Ridder M. Motion management during SBRT for oligometastatic cancer: Results of a prospective phase II trial. <i>Radiother Oncol.</i> 2016;119(3):519-24. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.020">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.020</a>
	Yang W, Fraass BA, Reznik R, Nissen N, Lo S, Jamil LH, Gupta K, Sandler H, Tuli R. Adequacy of inhale/exhale breathhold CT based ITV margins and image-guided registration for free-breathing pancreas and liver SBRT. <i>Radiat Oncol.</i> 2014;9:11. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-11">https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-11</a> .
	Park SH, Won HJ, Kim SY, Shin YM, Kim PN, Yoon SM, Park JH, Kim JH. Efficacy and safety of ultrasound-guided implantation of fiducial markers in the liver for stereotactic body radiation therapy. <i>PLoS One.</i> 2017;12(6):e0179676. doi: <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179676">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179676</a>

### Listado de artículos excluidos a texto completo (continuación)

Resultados diferentes a los de interés	Valentine K, Cabrera T, Roberge D. Implanting metal fiducials to guide stereotactic liver radiation: McGill experience and review of current devices, techniques and complications. <i>Technol Cancer Res Treat.</i> 2014;13(3):253-8. doi: <a href="https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500378">https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500378</a>
	Paulsson AK, Yom SS, Anwar M, Pinnaduwage D, Sudhyadhom A, Gottschalk AR, Chang AJ, Descovich M. Respiration-Induced Intraorgan Deformation of the Liver: Implications for Treatment Planning in Patients Treated With Fiducial Tracking. <i>Technol Cancer Res Treat.</i> 2017;16(6):776-82. doi: <a href="https://doi.org/10.1177/1533034616687193">https://doi.org/10.1177/1533034616687193</a>
	de la Pinta C, Sevillano D, Colmenares R, Barrio S, Olavarria A, Palomera A, Romera R, Cobos J, Muriel A, Fernández E, Perna LC, Albillas A, ¿Sancho S. Are liver contour and bone fusion comparable to fiducials for IGRT in liver SBRT? <i>Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.</i> 2023; 27:100215. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2023.100215">https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2023.100215</a>
	Nakayama M, Uehara K, Nishimura H, Tamura S, Munetomo Y, Tsudou S, Mayahara H, Mukumoto N, Geso M, Sasaki R. Retrospective assessment of a single fiducial marker tracking regimen with robotic stereotactic body radiation therapy for liver tumours. <i>Rep Pract Oncol Radiother.</i> 2019;24(4):383-91. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.06.001">https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.06.001</a>
	Liu C, H Yu, C Y.; Lin, T P, Chao H-L, Chen H C, Cheng C C. Sonographic-Guided percutaneous fiducial marker implantation of hepatic malignancies for cyberknife radiation therapy: Evaluation of safety and technical efficacy. <i>Journal of Medical Sciences (Taiwan)</i> 2015;35(3):92-96. 2015. doi: <a href="https://doi.org/10.4103/1011-4564.158663">https://doi.org/10.4103/1011-4564.158663</a>
	Stera S, Miebach G, Buergy D, Dreher C, Lohr F, Wurster S, Rödel C, Marcella S, Krug D, Frank A G, Ehmann M, Fleckenstein J, Blanck O, Boda-Heggemann J. Liver SBRT with active motion-compensation results in excellent local control for liver oligometastases: An outcome analysis of a pooled multi-platform patient cohort. <i>Radiother Oncol.</i> 2021;158:230-36. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.036">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.036</a>
	Scher N, Bollet M, Bouilhol G, Tannouri R, Khemiri I, Vouillaume A, Sellami N, Von Eyben R, Vannetzel JM, Darmon I, Rotenberg L, Lamallem H, Bauduceau O, Foster D, Toledano A. Safety and efficacy of fiducial marker implantation for robotic stereotactic body radiation therapy with fiducial tracking. <i>Radiat Oncol.</i> 2019;14(1):167. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s13014-019-1373-2">https://doi.org/10.1186/s13014-019-1373-2</a>
	Kim JH, Hong SS, Kim JH, Park HJ, Chang YW, Chang AR, Kwon SB. Safety and efficacy of ultrasound-guided fiducial marker implantation for CyberKnife radiation therapy. <i>Korean J Radiol.</i> 2012;13(3):307-13. doi: <a href="https://doi.org/10.3348/kjr.2012.13.3.307">https://doi.org/10.3348/kjr.2012.13.3.307</a>
	Kato H, Yoshida H, Taniguchi H, Nomura R, Sato K, Suzuki I, Nakata R. Cyberknife treatment for advanced or terminal stage hepatocellular carcinoma. <i>World J Gastroenterol.</i> 2015;21(46):13101-12. doi: <a href="https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i46.13101">https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i46.13101</a>
	Marsico M, Gabbani T, Lunardi S, Galli A, Biagini MR, Annese V. Percutaneous ultrasound-guided fiducial marker placement for liver cancer robotic stereotactic radio-surgery treatment: A comparative analysis of three types of markers and needles. <i>Arab J Gastroenterol.</i> 2017;18(2):83-86. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ajg.2017.05.007">https://doi.org/10.1016/j.ajg.2017.05.007</a>
	Ohta K, Shimohira M, Murai T, Nishimura J, Iwata H, Ogino H, Hashizume T, Shibamoto Y. Percutaneous fiducial marker placement prior to stereotactic body radiotherapy for malignant liver tumors: an initial experience. <i>J Radiat Res.</i> 2016;57(2):174-7. doi: <a href="https://doi.org/10.1093/jrr/rrv099">https://doi.org/10.1093/jrr/rrv099</a> .
	Oldrini G, Taste-George H, Renard-Oldrini S, Baumann AS, Marchesi V, Troufléau P, Peiffert D, Didot-Moisei A, Boyer B, Grignon B, Henrot P. Implantation of fiducial markers in the liver for stereotactic body radiation therapy: Feasibility and results. <i>Diagn Interv Imaging.</i> 2015;96(6):589-92. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.010">https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.010</a>

### Listado de artículos excluidos a texto completo (continuación)

<b>Diseño de estudio incorrecto</b>	Castelluccia A, Marchesano D, Grimaldi G, Annessi I, Bianciardi F, Di Palma A, et al. A0962 - MR-guided adaptive versus CT-guided stereotactic radiotherapy for prostate cancer: Where is the best cost-benefit balance? <i>European Urology</i> . 2022;81:S1412. <a href="https://doi.org/10.1016/S0302-2838(22)01037-5">https://doi.org/10.1016/S0302-2838(22)01037-5</a>
	Shepherd, M; Turk, A; Briggs, A; Booth, J; Oar, A; Kneebone, A; Hruby, G. Implementation of stereotactic body radiotherapy for high-risk pancreatic cancer: the SPAN-C clinical trial. <i>2021; 68 (SUPPL 1): 33.</i> 2021. doi: <a href="https://doi.org/10.1002/jmr.s.481">https://doi.org/10.1002/jmr.s.481</a>
	Thariat J, Sun XS, Tao Y, Maingon P, Deloge SR, Huguet F, et al. Quality Assurance (QA) of Randomized Phase 2 GORTEC Trial 2014-04 of Stereotactic Irradiation in Patients With Oligometastatic Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. <i>Internat J of Radiat Oncol, Biol, Phys.</i> 2016;96(2):E607. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.2150">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.2150</a>
	Nugent, FW; Packard, A; Hunter, K; Qamar, A; Stuart, KE; Gunturu, K; Flacke, S; Molgaard, C; Iqbal, S; Gordon, F. Economic analysis of transarterial chemoembolization (TACE) versus stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). <i>J Clin Oncol.</i> 2018;36(4):508. doi: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4-suppl.508">https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4-suppl.508</a>
<b>Lenguaje diferente al español o inglés</b>	Bibault JE, Prevost B, Dansin E, Mirabel X, Lacornerie T, Dubus F, Lartigau E. Radiothérapie stéréotaxique de carcinomes bronchiques primitifs: suivi non invasif de la cible en temps réel [Stereotactic radiotherapy for lung cancer: Non-invasive real-time tumor tracking]. <i>Cancer Radiother.</i> 2010;14(8):690-7. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.canrad.2010.03.010">https://doi.org/10.1016/j.canrad.2010.03.010</a>
<b>Previamente incluido en otro estudio</b>	Meier RM, Bloch DA, Cotrutz C, Beckman AC, Henning GT, Woodhouse SA, Williamson SK, Mohideen N, Dombrowski JJ, Hong RL, Brachman DG, Linson PW, Kaplan ID. Multicenter Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer: Survival and Toxicity Endpoints. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018;102(2):296-303. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.040">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.040</a>
<b>Ensayo clínico con datos insuficientes</b>	Miller, RB. A Phase I/II Dose-Finding Study of Single-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy (SF-SBRT) for the Treatment of Liver Metastases [Internet]. 2009. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - [cited 2025 mar]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00938457">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00938457</a> . Identifier: NCT00938457.

## Anexo 4. Estudios prospectivos incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis de Leeman *et al.*, 2023(50)

MRg-A-SBRT							
Autor, año	N	Sistema de radioterapia	Marco temporal agudo de seguimiento	Escala de evaluación	% adaptación fracciones de radiación	Uso de marcadores de referencia	Seguimiento de los marcadores de referencia post-SBRT
Bruynzeel, 2019	101	0,35T MR-L	3 meses	CTCAE v4	100 %	NA	NA
Alongi, 2020	25	1,5T MR-L	ND	CTCAE v5	100 % ATS	NA	NA
Mazzola, 2020	28	1,5T MR-L	ND	CTCAE v5	100 % ATS	NA	NA
Poon, 2021	51	1,5T MR-L	30 días	CTCAE v5	88,6 % ATS; 11,4 % ATP	NA	NA
Alongi, 2021	20	1,5T MR-L	3 meses	CTCAE v5	100 % ATS	NA	NA
Poon, 2022	42	1,5T MR-L	30 días	CTCAE v5	90 % ATP; 10 % ATS	NA	NA
Leeman, 2022	22	0,35T MR-L	3 meses	CTCAE v5	100 %	NA	NA
Lu, 2022	26	1,5T MR-L	12 semanas	CTCAE v5	100 % ATS	NA	NA
Moningi, 2022	14	0,35T MR-L	3 meses	CTCAE v5	100 %	NA	NA

CT-SBRT							
Autor, año	N	Sistema de radioterapia	Marco temporal agudo de seguimiento	Escala de evaluación	% adaptación fracciones de radiación	Uso de marcadores de referencia	Seguimiento de los marcadores de referencia post-SBRT
<b>Jackson, 2018</b>	66	LINAC	90 días	CTCAE v4	NA	Sí	Sí (Calypso)
<b>Quon, 2018</b>	152	LINAC	3 meses	RTOG	NA	Sí	No
<b>Meier, 2018</b>	309	CK	3 meses	CTCAE v3	NA	Sí	Sí
<b>Musunuru, 2018</b>	30	LINAC	3 meses	CTCAE v3	NA	Sí	No
<b>McDonald, 2019</b>	26	LINAC	90 días	CTCAE v4	NA	Sí	Sí
<b>Zelefsky, 2019</b>	136	LINAC	3 meses	CTCAE v3	NA	Sí	Sí (Calypso)
<b>Brand, 2019</b>	415	LINAC/CK	12 meses	CTCAE v4	NA	64,7 %	41,05 %
<b>Magli, 2019</b>	30	LINAC	ND	RTOG/EORTC	NA	Sí	No
<b>Potters, 2019</b>	26	LINAC	90 días	CTCAE	NA	Sí	Sí (Calipso)
<b>Kainuma, 2019</b>	27	LINAC	ND	RTOG	NA	Sí	No
<b>Alongi, 2019</b>	52	LINAC	90 días	CTCAE v4	NA	Sí	No
<b>Draulans, 2019</b>	100	LINAC	90 días	CTCAE v4	NA	Sí	No
<b>D'Agostino, 2020</b>	36	LINAC	3 meses	CTCAE v4	NA	Sí	Sí (Calypso)
<b>Zilli, 2020</b>	165	LINAC	12 semanas	CTCAE v4	NA	Sí	No
<b>Folkert, 2021</b>	43	LINAC	270 días	CTCAE v4	NA	Sí	No
<b>Ogita, 2021</b>	40	LINAC	3 meses	CTCAE v4	NA	No	No
<b>Murthy, 2022</b>	220	LINAC	90 días	CTCAE v5	NA	No	No
<b>Kawakami, 2020</b>	55	LINAC	ND	CTCAE	NA	Sí	No
<b>Reinekainnen, 2022</b>	31	LINAC	3 meses	RTOG	NA	Sí	No
<b>Fuller, 2018/2022</b>	259	CK	90 días	CTCAE v3	NA	Sí	Sí

SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; ATP: adaptación a la posición (*adapt-to-position*); ATS: adaptación a la forma (*adapt-to-shape*), CK: *CyberKnife*<sup>®</sup>; CTCAE: criterios de terminología común para eventos adversos; CT-SBRT: radioterapia corporal estereotáctica guiada por tomografía computarizada; MRg-A-SBRT: radioterapia corporal estereotáctica guiada por resonancia magnética; MR-L: resonancia magnética-Linac; N: número de pacientes; RTOG/EDRTC: *radiation therapy oncology group / European Organization for Research and Treatment of Cancer*; NA: no aplica; ND: datos no reportados



