

Terapia de campo de tumores (TTF) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos de Sanidad Nuevas y Emergentes

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

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Terapia de campo de tumores (TTF) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Llanos Méndez, Aurora

Terapia de campo de tumores (TTF) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. – Aurora Llanos-Méndez. – Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2023.

58 p; 24 cm.

1. Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas / radioterapia 2. Neoplasias Pulmonares / terapia

I. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía II. España. Ministerio de Sanidad

Autores: Aurora Llanos-Méndez.

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 de 26 de mayo de 2021

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. 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 255-2023

NIPO: 133-23-035-1

DOI: <http://doi.org/10.52766/BJIR1282>

Cita sugerida: Llanos Méndez A. Terapia de campo de tumores (TTF) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023.

Terapia de campo de tumores (TTF) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Conflicto de interés

La autora declara que no tiene intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

Planificación y diseño de la investigación, documentación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, elaboración del manuscrito por Dra. Aurora Llanos Méndez.

Índice

Índice de tablas y figuras	11
Datos generales	13
Nombre de la tecnología	13
Compañía comercial o elaboradora del producto.....	13
Breve descripción de la tecnología	13
Población diana.....	15
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	15
Área de especialización/abordaje	18
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	19
Desarrollo y uso de la tecnología	21
Grado de desarrollo de la tecnología	21
Tipo y uso de la tecnología	21
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	21
Relación con tecnologías previas.....	21
Tecnología alternativa en uso actual	21
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual.....	25
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones.....	25
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica.....	27
Incidencia/prevalencia.....	27
Carga de la enfermedad.....	27
Requerimientos para usar la tecnología.....	29
Requerimiento de infraestructura y formación.....	29
Coste y precio unitario	29
Riesgos y seguridad	31
Eficacia/efectividad	33
Resultados de la búsqueda.....	33
Descripción y calidad de los artículos.....	33
Principales resultados	35
Evaluación económica	37

Impactos.....	39
Impacto en salud.....	39
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología.....	39
Impacto económico de la tecnología.....	39
Difusión e introducción esperada de la tecnología.....	41
Recomendaciones e investigaciones en curso.....	43
Investigación en curso.....	43
Guías y directrices.....	43
Puntos clave.....	45
Bibliografía.....	47
Anexos.....	51
Anexo 1. Sistema de clasificación TNM 8ª edición.....	51
Anexo 2. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica.....	52
Anexo 3. Estrategia de búsqueda.....	53
Anexo 4. Diagrama de flujo.....	55
Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.....	56

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Mutaciones conductoras del cáncer de pulmón no microcítico	17
Tabla 2. Efectos adversos registrados en los pacientes tratados con TTF.....	31
Tabla 3. Descripción de la población e intervención del estudio original	34
Figura 1. Algoritmo terapéutico para el CCNP en estadio IV con pruebas moleculares positivas según las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2019) ⁹	22
Figura 2. Algoritmo terapéutico para el CCNP en estadio IV con pruebas moleculares negativas según las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2019) ⁹	24

Datos generales

Nombre de la tecnología

Terapia de campo de tumores, en inglés *Tumor treating fields* (TTF o *TTFields*).

Compañía comercial elaboradora del producto

Comercialmente disponible con el nombre de Optune Lua™, anteriormente conocido como Novo TTF-100L™ System (Novocure, Ltd., Jersey, United Kingdom).

Breve descripción de la tecnología

Se trata de un dispositivo portátil de tratamiento no invasivo basado en la generación de campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia (100-300 kHz) y baja intensidad (1 a 3 V/cm). El mecanismo de acción se sustenta en que los campos eléctricos generados inhiben la replicación de las células cancerosas, impidiendo la formación adecuada del huso mitótico durante la anafase y causando dislocación intracelular de macromoléculas y orgánulos durante la telofase tardía. Ambos procesos son específicos para las células en división y conducen a la apoptosis¹. Mediante este mecanismo se conseguiría reducir la capacidad de expansión del tumor y disminuir su crecimiento. Adicionalmente, afectaría a los canales iónicos, posiblemente induciendo un cambio en el potencial de reposo de la membrana celular, que alteraría las concentraciones intra y extracelular de los iones de sodio, calcio y potasio, conduciendo a la muerte celular del tumor². Recientemente se ha encontrado que la TTF afecta negativamente a la replicación del ADN al interferir con la horquilla de replicación, que actuaría en paralelo con la interrupción de la mitosis descrita anteriormente². Además, se han descrito efectos inmunológicos incluyendo la apoptosis dependiente o independiente de caspasa y un incremento de la expresión celular de marcadores de muerte celular inmunogénicos².

La TTF no se distribuye uniformemente en la región tratada, variando en función de diferentes parámetros como la geometría del órgano tratado, la distancia entre el transductor y la piel del paciente y las propiedades dieléctricas del tejido a tratar². Sin embargo, TTF no ha mostrado tener efecto sobre células que no están dividiéndose³. Los campos se alternan

rápidamente, por lo que no tienen efecto sobre las células inactivas normales, ni estimulan los nervios y los músculos. Se observa que, debido a que los TTF solo se aplican en el tórax, no tienen ningún efecto sobre las células que proliferan rápidamente en el resto del cuerpo³. Las intensidades de los campos eléctricos dentro de los tejidos son muy pequeñas y no producen un aumento significativo de la temperatura del tejido. Por lo tanto, la aplicación TTF tendría la ventaja de ser selectiva y no se espera que esté asociada con toxicidad significativa⁴.

El dispositivo Optune Lua™ consta de dos componentes principales³⁻⁷:

- **Generador de campo eléctrico (dispositivo Optune™):** dispositivo que genera campos eléctricos de frecuencia intermedia (150 KHz) y baja intensidad (1 V/cm). Está conectado a dos conjuntos de electrodos que operan de forma secuencial.
- **Conjunto de transductores (arrays):** 4 parches adhesivos estériles que necesitan recambio al menos 2 veces por semana (cada 4 días) sobre la piel rasurada para mantener un contacto óptimo³, de un solo uso que se conectan al generador de campo eléctrico. Cada conjunto incluye 4 matrices en 2 tamaños diferentes para adaptarse al tamaño corporal del paciente^{6,7}. Los transductores de tamaño pequeño contienen 13 electrodos individuales (discos de cerámica cubiertos por un hidrogel), mientras que el grande tiene 20 discos interconectados en serie. Cada matriz de transductores contiene 8 termistores (sensores de temperatura de un material semiconductor, que presentan un gran cambio en la resistencia ante pequeños cambios de temperatura) que miden, cada segundo, la temperatura de la piel bajo el transductor. Si la temperatura medida está por debajo de la temperatura máxima establecida previamente ($38,5^{\circ}\text{C}-40^{\circ}\text{C}$) $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ entre 2 mediciones consecutivas, la corriente aumentará hasta alcanzar el máximo de tratamiento (4 Amperios de pico a pico). Si la temperatura alcanza la temperatura máxima + $0,3^{\circ}\text{C}$ y continua aumentando, el equipo bajará la corriente de tratamiento automáticamente. Si la temperatura aumenta hasta 41°C , el dispositivo se apagará y se activará una alarma por sobrecalentamiento⁶.

Cada electrodo entrega una corriente máxima de 50 mA RMS (raíz media cuadrática)/cm² por área de superficie de electrodo. El área de superficie total de electrodos es 28,3 cm por array. El funcionamiento en estas condiciones dificulta que se produzca un calentamiento significativo. Para asegurar el contacto eléctrico entre electrodo y piel se utiliza un gel conductor⁸.

- **Componentes adicionales:** además, el kit incluye lo siguiente:
 - Fuente de alimentación
 - Batería portátil
 - Estante de baterías
 - Cargador de batería
 - Cable de conexión
 - Funda para el transporte

El dispositivo NovoTTF-100L™ se utiliza de forma continua por el paciente, por lo que debe transportarlo en un bolso o mochila durante sus actividades diarias (peso aproximado de 1,2 Kg). Así puede recibir esta terapia de forma ambulatoria (al menos 18 horas al día según recomendaciones de la empresa) mientras dure el tratamiento, que se prolonga como mínimo durante cuatro semanas, continuando hasta la progresión radiológica de la enfermedad o la aparición de eventos adversos inaceptables. Para su aplicación, se colocan 4 parches adhesivos en el torso del paciente, previamente rasurado, de acuerdo con la ubicación del tumor. Estos conjuntos de transductores quedan conectados al dispositivo y a la batería^{4,6}. El paciente (o su cuidador) debe sustituir los *arrays* una o dos veces por semana (cada 4 a 7 días), además de aprender cómo cambiar y recargar las baterías agotadas y conectarse a una fuente de alimentación externa. La capacitación del paciente en el manejo del sistema la realiza personal sanitario que previamente ha completado un curso de formación impartido por el fabricante del dispositivo (NovoCure)⁷.

Población diana

Pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios avanzados como terapia coadyuvante al tratamiento estándar.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cáncer pulmonar como aquel tumor que se origina en el epitelio respiratorio (bronquios, bronquiolos y alvéolos). El sistema de clasificación de la OMS divide los cánceres pulmonares epiteliales en los siguientes grupos:

- cáncer pulmonar de células pequeñas o microcítico.

- cáncer pulmonar de células no pequeñas (CCNP) o no microcítico que agrupa a los siguientes:
 - adenocarcinomas.
 - carcinoma epidermoide.
 - carcinoma macrocítico.

El CCNP representa hasta el 85% de los cánceres de pulmón⁹. Los tipos más comunes de CCNP son el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma¹⁰. Los carcinomas microcíticos representan menos del 10% de los carcinomas pulmonares¹¹.

Todos los tipos histológicos se relacionan con el tabaquismo, aunque los carcinomas epidermoides y microcíticos se relacionan más a menudo con el consumo elevado y habitual de tabaco¹¹. Con la disminución del consumo de tabaco en las últimas 6 décadas, el adenocarcinoma se ha convertido en el subtipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón en EE.UU. en detrimento del epidermoide y el microcítico¹¹. El adenocarcinoma es la forma que tiende a ser la más común en personas que nunca fumaron¹⁰ o exfumadores con tabaquismo leve¹¹.

El CCNP proviene de las células epiteliales pulmonares, desde los bronquios principales hasta los alvéolos terminales. El tipo histológico se correlaciona con el sitio de origen. Por lo general, el carcinoma de células escamosas surge cerca de un bronquio principal, mientras que el adenocarcinoma y el carcinoma broquioalveolar, por lo común, surgen en el tejido pulmonar periférico¹⁰.

Suele ser un tipo de cáncer menos sensible a la quimioterapia y radioterapia en comparación con el microcítico¹⁰. No obstante, es necesario clasificarlos y saber si el CCNP es epidermoide o no epidermoide, ya que algunos quimioterápicos activos actúan de forma diferente en esta variedad en comparación con los adenocarcinomas¹¹. Además, las recomendaciones de estudios moleculares son también distintas¹¹. Las células cancerosas de pulmón albergan múltiples anomalías cromosómicas como mutaciones, amplificaciones, inserciones, deleciones y translocaciones¹¹. Entre la histología de cánceres pulmonares, los adenocarcinomas son los que se han clasificado en forma más extensa en este aspecto¹¹. Si bien se han identificado muchos tipos diferentes de aberraciones, una clase importante comprende las “mutaciones conductoras”, que son las que aparecen en genes que codifican proteínas de señalización que cuando son aberrantes, inducen el comienzo y la perpetuación de células tumorales¹¹. Aproximadamente el 60% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen “alteraciones conductoras”¹². La identificación de estas alteraciones es de gran importancia tanto en la

clasificación del tumor, el estadio en el que se encuentra, el pronóstico y la elección del tratamiento a administrar¹³. Para su identificación es necesaria la obtención de células del propio tumor en muestras recogidas mediante cirugía, biopsia o citología para el estudio del material genético de las células cancerosas y así identificar las mutaciones en ciertos genes. Los biomarcadores más frecuentes son la mutación EGFR, mutación KRAS, traslocación ALK y traslocación de ROS-1 (Tabla 1).

Tabla 1. Mutaciones conductoras del cáncer de pulmón no microcítico.

Gen	Alteración	Frecuencia de aparición	Histología típica
AKT1	Mutación	1%	Adenocarcinoma, epidermoide
ALK	Reordenamiento	3-7%	Adenocarcinoma
BRAF	Mutación	1-3%	Adenocarcinoma
DDR2	Mutación	~4%	Epidermoide
EGFR	Mutación	10-35%	Adenocarcinoma
FGFR1	Amplificación	~20%	Epidermoide
HER2	Mutación	2-4%	Adenocarcinoma
KRAS	Mutación	15-25%	Adenocarcinoma
MEK1	Mutación	1%	Adenocarcinoma
MET	Amplificación	2-4%	Adenocarcinoma
NRAS	Mutación	1%	Adenocarcinoma
NTRK	Reordenamiento	1-2%	Adenocarcinoma
PIK3CA	Mutación	1-3%	Epidermoide
PTEN	Mutación	4-8%	Epidermoide
ROS1	Reordenamiento	1-2%	Adenocarcinoma

Fuente: Principios de Medicina Interna, 20e. McGraw-Hill¹¹

Manifestaciones clínicas

Casi el 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón se presentan con enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico¹¹. El paciente tipo es un fumador activo o que lo fue, de cualquier sexo y que se encuentra en la séptima década de la vida. Signos que justifican una investigación minuciosa para buscar el cáncer de pulmón serían: antecedente de tos crónica en un pacientes de ≥ 40 años, fumador activo o que lo fue, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y neumonía persistente sin síntomas generales que no mejora con ciclos repetidos de antibióticos. En los pacientes que nunca han fumado,

es más frecuente en mujeres más jóvenes que los que han fumado, aunque con el cuadro clínico inicial similar a los fumadores¹¹. El cuadro clínico que sugiere enfermedad metastásica incluiría¹¹:

- cuadro constitucional con pérdida de peso superior a 4,5 Kg
- dolor musculoesquelético
- alteraciones del sistema nervioso: cefalea, síncope, convulsiones, debilidad en las extremidades, alteraciones en el estado psíquico
- linfadenopatías
- ronquera y síndrome de vena cava superior
- dolor a la palpación de huesos
- hepatomegalia
- signos neurológicos focales, papiledema
- masas en tejidos blandos
- alteraciones en hematocrito: <40% en hombre y >35% en mujeres
- concentraciones altas de fosfatasa alcalina, GGT, SGOT y calcio

En más de un 50% de los pacientes con carcinoma epidermoide se han detectado metástasis extratorácicas, en el 80% de los diagnosticados con adenocarcinoma y carcinoma macrocítico. Estas metástasis pueden aparecer casi en cualquier órgano o sistema y es la que determina en gran medida el desarrollo de los signos y síntomas¹¹.

Estadificación del cáncer de pulmón

La estadificación exacta de los pacientes con CCNP es crucial para determinar el tratamiento apropiado en pacientes con tumores susceptibles de ablación quirúrgica. El estadiaje se realiza con el sistema de clasificación TNM (Anexo 1), según el cual, un estadio IV correspondería a la presencia de metástasis, hecho relacionado con un estado avanzado del tumor¹⁴.

Área de especialización/abordaje

Oncología, Cirugía Torácica, Neumología.

Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

No se han localizado documentos publicados por otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias sobre el tratamiento con TTF en el cáncer de pulmón.

No obstante, en algunos informes sobre el tratamiento TTF se recoge esta indicación como área futura de investigación con estudios en marcha sin datos publicados:

- Hayes, Inc. Update Literature Search 2015 WA HTA on Novocure (Tumor Treating Fields). 2017¹⁵.
- Blue Shield of California. Tumor treating fields therapy. 2019¹⁶.
- CADTH. Alternating electric fields (“tumour-treating fields”) for the treatment of glioblastoma. Ottawa: CADTH; 2018. (CADTH issues in emerging health technologies; issue 165)¹⁷.
- Washington State Health Care Authority. Tumor treating fields, (Optune®) - re-review. 2018¹⁸.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Esta tecnología dispone de la autorización por la FDA y el marcado CE para el tratamiento del glioblastoma multiforme y mesotelioma pleural maligno no resecable. En el cáncer de pulmón, cáncer hepático, de ovario y pancreático su uso está limitado a la investigación. El grado de desarrollo, en el cáncer de pulmón, se encuentra en fase III de investigación.

Tipo y uso de la tecnología

Tecnología de uso terapéutico.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Está indicado para su uso en el ámbito domiciliario.

Relación con tecnologías previas

Terapia coadyuvante a las actualmente disponibles.

Tecnología alternativa en uso actual

Opciones de tratamiento

Las diferentes opciones de tratamiento del CCNP incluyen¹⁹:

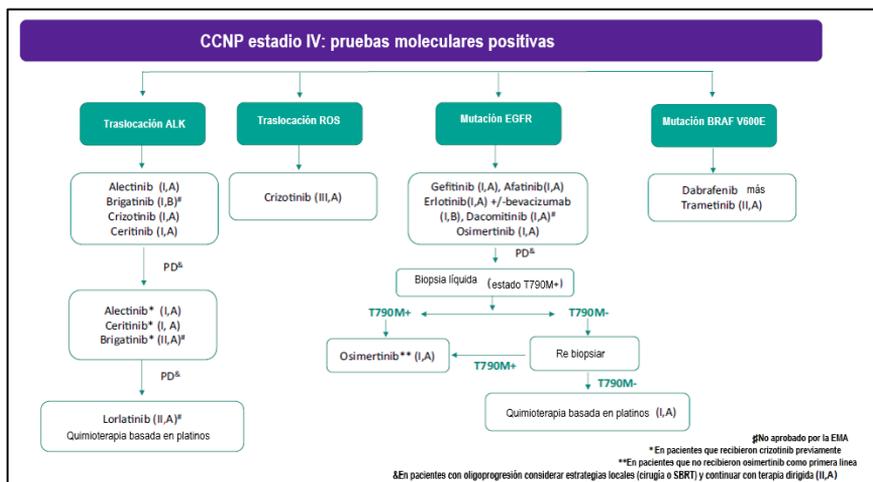
- Cirugía: en estadio metastásico rara vez es posible extirpar el tumor con cirugía.
- Quimioterapia: es la principal forma de tratamiento en pacientes sin alteraciones moleculares. La quimioterapia intravenosa doble probablemente incluya un compuesto a base de platino más gemcitabina, vinorelbina o un taxano, aunque también se puede considerar añadir pemetrexed, terapia dirigida con bevacizumab o inmunoterapia con pembrolizumab.
- Terapia dirigida: son los anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas. Actúan bloqueando las señales que indican a las células cancerosas que crezcan (afatinib, gefitinib, erlotinib, osimertinib,

dabrafenib, trametinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib o lorlatinib). Actúan de manera selectiva sobre los genes específicos del cáncer, las proteínas o el entorno del tejido que contribuyen a su crecimiento y supervivencia. Las posibles dianas de estos tratamientos dirigidos se centran en 2 aspectos: crecimiento y duplicación celular; y proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (neoangiogénesis)²⁰.

- Inmunoterapia: fármacos que bloquean las vías de inhibición que restringen la respuesta inmunológica del cuerpo al cáncer, ayudando así a reactivar el sistema inmunológico (atezolizumab o pembrolizumab).
- Radioterapia: existen diferentes técnicas incluyendo la ablativa estereotáctica. En estadio metastásico, la radioterapia puede ayudar a controlar los síntomas.

El tratamiento del CCNP avanzado debería considerar diferentes factores incluyendo los histológicos, la patología molecular, la edad, el estado funcional, las comorbilidades y preferencias del paciente²¹. Consta de diferentes opciones terapéuticas en función de las mutaciones conductoras que presente²¹ (Figura 1).

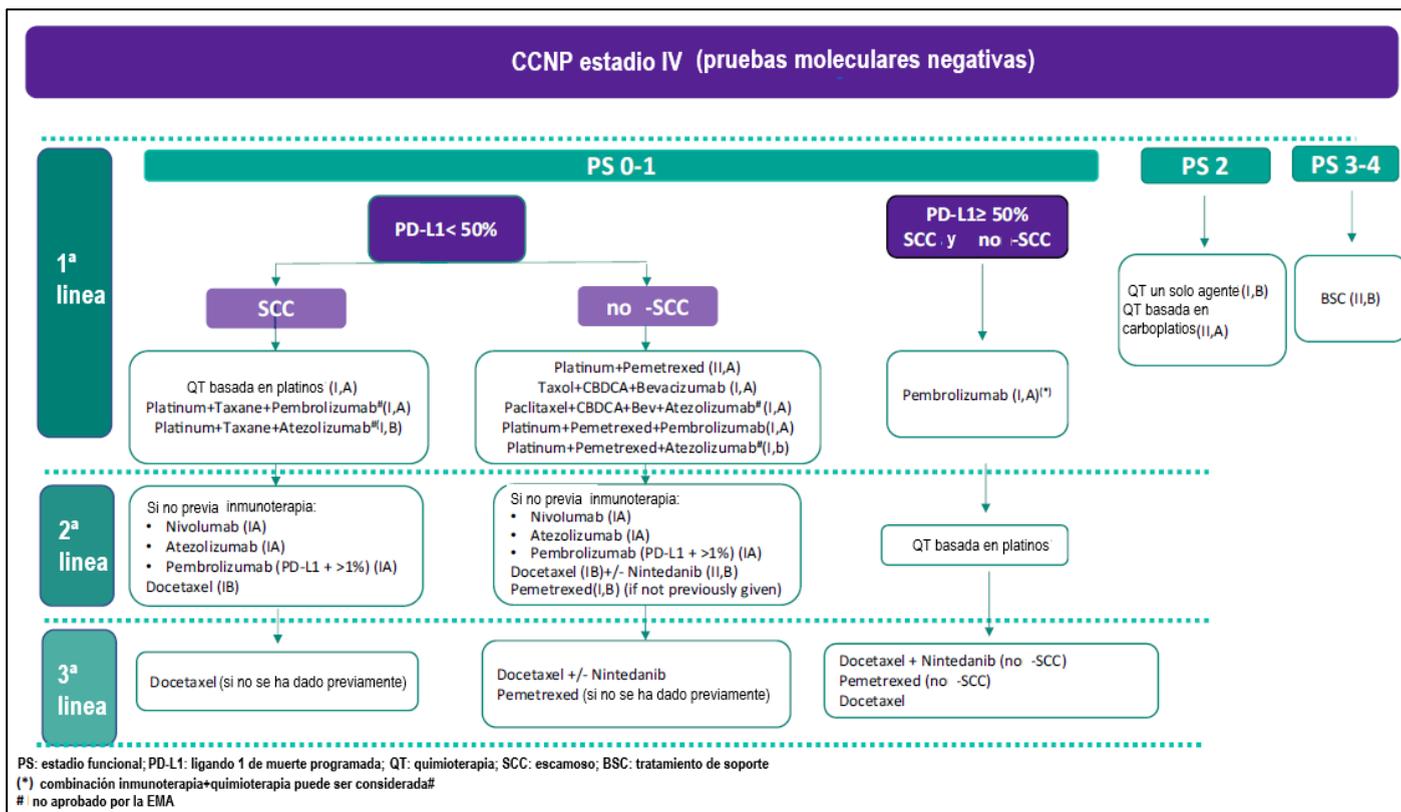
Figura 1. Algoritmo terapéutico para el CCNP en estadio IV con pruebas moleculares positivas según las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2019)⁹.



En ausencia de mutación EGFR o traslocación ALK, con ligando 1 de muerte programada (PD-L1) $\geq 50\%$ (proteína celular que se cree está implicada en ayudar a que el tumor logre evadir la detección por parte del sistema inmunológico¹⁹) el tratamiento de primera línea sería pembrolizumab, pudiendo considerar la combinación de inmunoterapia más quimioterapia estandar^{9,12,21}. Con PD-L1 $\leq 50\%$ o desconocido, la elección se basa en quimioterapia basada en platino con variaciones en función de la histología⁹:

- Carcinoma de células escamosas: dobletes de platino (4-6 ciclos) o inmunoterapia (atezolizumab o pembrolizumab) más la quimioterapia con carboplatino más paclitaxel o nab-paclitaxel.
- Carcinoma de células no escamosas: cisplatino/pemetrexed, bevacizumab añadido a dobletes de platino, pemetrexed de mantenimiento y añadir inmunoterapia la quimioterapia estándar como alternativa si no está contraindicado.

Figura 2. Algoritmo terapéutico para el CCNP en estadio IV con pruebas moleculares negativas según las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2019) ⁹.



En los pacientes con alteraciones moleculares el tratamiento se basa en terapias dirigidas orales administradas de forma continua. Después de 4-6 ciclos de quimioterapia doble, si el paciente tiene buen estado general, se le puede administrar tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, con erlotinib si el tumor tiene mutaciones del gen EGFR¹⁹.

En caso de recaída o recidiva, los tratamientos de segunda o tercera línea dependerán del tratamiento administrado en primer lugar y el estado general del paciente. Las opciones incluyen:

- Quimioterapia cuando no se administra como primera línea.
- Inmunoterapia cuando no se administra como primera línea.
- Terapia antiangiogénica (nintedanib o ramucirumab) en combinación con docetaxel y terapias dirigidas (afatinib, gefitinib, erlotinib, osimertinib dabrafenib en combinación con trametinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib o lorlatinib) para pacientes con alteraciones moleculares.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con cáncer de pulmón avanzado son limitadas y no se consideran curativas. El cáncer de pulmón tiene una alta mortalidad, lo que condiciona que se continúe investigando sobre nuevas líneas de tratamiento que mejoren los resultados, entre ellas la TTF. Sus principales beneficios se centrarían en su uso domiciliario de carácter no invasivo y que no presenta serios problemas de toxicidad².

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

NovoTTF-100L cuenta con el marcado CE desde noviembre de 2020 como tratamiento de primera línea del mesotelioma pleural maligno no resecable, localmente avanzado o metastásico, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino²². También cuenta con la autorización de la FDA desde mayo de 2019 para esta indicación²⁴. No está autorizado para su uso en el cáncer de pulmón.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

En 2012, el cáncer de pulmón fue el cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres con una incidencia estimada de 1,2 millones de casos nuevos en todo el mundo. La mayor incidencia se recoge en Europa central y del este y en Asia, con una incidencia estandarizada por edad de 53,5 y 50,4 por 100.000 habitantes, respectivamente²¹. En 2020, el cáncer de pulmón fue el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado en el mundo después del cáncer de mama. El cáncer de pulmón representó el 12,2% del total de tumores diagnosticados. En España, los cánceres más frecuentemente diagnosticados en 2022 serán los de colon y recto, mama y pulmón (30.948 casos nuevos diagnosticados). El cáncer de pulmón se mantiene como tercer tumor más incidente en mujeres en 2022 (8.632 nuevos casos estimados para 2022), desde que en 2019 pasó de ser el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres al tercero más incidente. En el hombre, la incidencia es superior, con una estimación de 22.316 nuevos casos para 2022²⁴.

Sin embargo, la prevalencia a los 5 años es relativamente baja (41.143 pacientes en 2020) debido a su alta mortalidad²⁴.

El 25-50% de los pacientes con CCNP tendrá metástasis en ganglios mediastínicos en el momento del diagnóstico¹¹.

Carga de enfermedad

En todo el mundo, el cáncer de pulmón causó aproximadamente 1,8 millones de muertes en 2020²⁵. Constituye el cáncer responsable del mayor número de fallecimientos en el mundo (18% del total de muertes por cáncer)²⁴. Así mismo, en España, en el año 2020, el cáncer de pulmón fue la causa más frecuente de muerte por cáncer, con 21.918 fallecimientos. En los hombres, fue de nuevo el que ocupó la primera causa de muerte ocasionando 16.615 fallecimientos, mientras que en mujeres fue la segunda con 5.303 muertes, después del cáncer de mama²⁴.

La supervivencia neta estandarizada por edad para el cáncer de pulmón fue 12% en hombres y 18% en mujeres²⁴. Solo el 26% de los

pacientes diagnosticados de CCNP sobreviven ≥ 5 años desde el momento del diagnóstico²⁶. La supervivencia relativa a los 5 años en pacientes con CCNP metastásico es aproximadamente de 6%. Sin embargo, pacientes con indicación de nuevas terapias dirigidas molecularmente o inmunoterapias alcanzan supervivencias de entre 15% y 50%, dependiendo de los biomarcadores²⁶.

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Esta tecnología es de uso fuera del ámbito hospitalario, por lo que la infraestructura existente en los centros hospitalarios probablemente sea suficiente. No se prevé que el uso del dispositivo de tratamiento genere un cambio en los requisitos de personal sanitario. El personal sanitario entrenado puede enseñar a los pacientes cómo usar el dispositivo, fundamentalmente cómo conectarlo a la fuente de alimentación externa y recambio de baterías, no siendo necesario el ajuste en la configuración del tratamiento que está ya preestablecido²⁷. No obstante, la introducción de esta tecnología en nuestro sistema podría incrementar el número de citas para la revisión o control de su utilización por parte del personal sanitario.

Coste y precio unitario

No se han localizado datos sobre el precio unitario del sistema NovoTTF-100L, pero para el sistema OptuneTM indicado en el glioblastoma, se estimó en 21.000€ por mes de tratamiento y paciente²⁸.

Riesgos y Seguridad

Se registraron los efectos adversos de 41 pacientes del estudio de Pless *et al.*²⁹ La temperatura de los transductores fue monitorizada y la potencia se bajó automáticamente cuando la temperatura de cualquiera de los transductores superó los 39,5°C. El tratamiento se administró de forma continua durante al menos 12 horas por día hasta la progresión de la enfermedad²⁹.

El único efecto adverso relacionado con el dispositivo fue la dermatitis leve-moderada en la piel bajo el transductor, recogida en 14 pacientes, que remitió con la aplicación de corticoides tópicos (Tabla 2).

Tabla 2. Efectos adversos registrados en los pacientes tratados con TTF			
		Graves (CTCAE 3-4)	Leves (CTCAE 1-2)
Constitucional	Fatiga	2,4%	21,9%
	Astenia	-	4,9%
	Insomnio	-	7,3%
	Sudores nocturnos	-	7,3%
	Fiebre	-	4,9%
Cardiovascular	Arritmia	-	2,4%
Dermatológico	Rash, dermatitis, eritema	2,4%	24,4%
	Ampolla	-	7,3%
	Prurito	-	4,9%
	Alopecia	-	2,4%
	Ulceración	-	2,4%
Gastrointestinal	Anorexia	4,9%	7,3%
	Diarrea	4,9%	4,9%
	Náuseas	-	7,3%
	Estreñimiento	-	9,7%
	Vómitos	-	7,3%
Infecioso	Urinario	4,9%	-

Tabla 2. Efectos adversos registrados en los pacientes tratados con TTF (cont.)

		Graves (CTCAE 3-4)	Leves (CTCAE 1-2)
Neurológico	Mareos	2,4%	2,4%
	Neuropatía	-	4,9%
Dolor	Torácico/costillas	4,9%	7,3%
	Miembros	-	9,7%
	Abdominal	-	7,3%
	Cefalea	-	7,3%
	Dolor eléctrico	2,4%	-
	Dolor	-	4,9%
	Cervical	-	-
Respiratorio	Disnea	10%	19%
	Tos	-	27%

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Eficacia/efectividad

La metodología utilizada se muestra en el Anexo 2.

Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos referenciales Medline, Embase y Web of Science (Anexo 3), se recuperaron 45 referencias bibliográficas sin duplicados. Se procedió a la selección de las citas por título y resumen según los criterios de inclusión y exclusión determinados previamente. Se recuperaron 3 artículos a texto completo, 2 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación, quedando para su análisis un único artículo original²⁹ (Anexo 4).

Descripción y calidad de los artículos

El artículo de Pless y colaboradores seleccionado²⁹ consistió en una serie de casos.

Descripción de la población e intervención

Los participantes fueron 42 adultos diagnosticados de CCNP en estadio IV o localmente avanzado no susceptible de tratamiento local con cirugía o radioterapia. Como mínimo debían haber recibido una línea de quimioterapia, tener una expectativa de vida de al menos 12 semanas, calidad de vida ECOG 0-2 (*Eastern Cooperative Oncology Group*), adecuada función de la médula ósea, renal, hepática y no estar embarazada. Los motivos de exclusión se mostraron en la Tabla 3.

Todos los pacientes recibieron la TTF con NovoTTF-100L durante 12 horas al día. Se incluyó el hígado en el campo eléctrico. Los transductores se cambiaron cada 3-4 días. La potencia máxima debajo de los transductores se mantuvo por debajo de 0,22 W/cm², es decir, por debajo del nivel asociado con la lesión térmica de la piel. El tratamiento finalizó cuando se objetivó progresión de la enfermedad o exceso de toxicidad. Como terapia coadyuvante se administró pemetrexed a dosis estándar (500 mg/m² iv) junto con tratamiento de soporte (dexametasona, ácido fólico, vitamina B12), que pudo sustituirse por docetaxel en caso de respuesta en el campo o enfermedad estable con progresión fuera del campo de acción de la TTF.

El seguimiento se realizó el día de inicio de cada ciclo de pemetrexed con la evaluación de signos vitales, de la piel del tórax y abdomen y evaluación tumoral con TC de tórax y abdomen cada 9 semanas hasta la finalización del

tratamiento. El seguimiento médico y con pruebas de laboratorio se continuó durante una vez al mes hasta 2 meses después de finalizar la terapia.

Descripción de las medidas de resultado

La eficacia del tratamiento se midió con diferentes parámetros²⁹:

- **Supervivencia global:** calculado con las curvas de supervivencia Kaplan-Meier.
- **Tiempo hasta la progresión en hígado y pulmón:** mediana en semanas.
- **Tasa de respuesta objetiva:** determinado siguiendo los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).
- **Tiempo hasta la progresión sistémica:** mediana en semanas.
- **Seguridad:** se registraron los efectos adversos prospectivamente según los criterios de toxicidad comunes CTCAE.

Características		
País		Suiza
Diseño		Serie de casos
N		42
Criterios de exclusión		-metástasis cerebrales o carcinomatosis meníngea -insuficiencia cardíaca -historia de infarto de miocardio el año anterior -hipertensión o arritmia incontrolada -tener implantado un dispositivo eléctrico -historia de desorden psiquiátrico o neurológico -infección activa que requiere antibióticos -úlceras activas -diabetes mellitus no controlada -contraindicación de corticoides -tratamiento actual con otros fármacos experimentales
Edad mediana en años (rango)		63 (44-78)
Hombres		63,4%
Histología	Adenocarcinoma	78%
	Escamoso	17%
	Células gigantes	4,8%
Estadio ECOG	0-1	75,6%
	2	17,1%
	Desconocido	7,3%

Tabla 3. Descripción de la población e intervención del estudio original (cont.)

Tratamientos previos	Cirugía	12,2%
	Radioterapia	24,4%
	Quimioterapia basada en platinos	90,2%
Respuesta al tratamiento de primera línea		31%
Tiempo desde el diagnóstico (mediana)		45,4 semanas
Tiempo desde la última dosis de quimioterapia (mediana)		14,9 semanas
Intervención	NovoTTF-100L	Media 11,2h/día Duración: 18 semanas de media
	Tratamiento concomitante con pemetrexed	6,1 ciclos (rango 1-33)
Seguimiento (media)		9,5 meses

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Riesgo de sesgos

El trabajo recuperado²⁹ fue un estudio de seguimiento de casos. De esta manera, no es posible determinar la eficacia o efectividad de los resultados obtenidos de manera definitiva al no contar con grupo control. De hecho, la principal limitación de este diseño es la dificultad de poder atribuir el efecto observado a la intervención, ya que este podría deberse a otros factores distintos a la misma.

El estudio recuperado tuvo una calidad de la evidencia media (Anexo 5). Entre los aspectos positivos destacar que se definió correctamente la pregunta de investigación, así como la intervención y los resultados de la investigación. Por otro lado, las principales limitaciones metodológicas se debieron al reducido tamaño muestral, que limitaría la validez externa, y a la utilización de variables subrogadas como medidas de resultado.

Principales resultados

Supervivencia global

La mediana de supervivencia global fue 13,8 meses, con un 57% de supervivencia al año. El 46% de los pacientes continuaron vivos en el momento de finalización del estudio. La diferencia en la supervivencia global

entre pacientes con progresión en el campo de tratamiento frente a los que tuvieron progresión fuera del campo, no fue estadísticamente significativa²⁹.

Resultados indirectos

Tiempo hasta la progresión en hígado y pulmón

La mediana de tiempo hasta la progresión en el campo de TTF fue 28 semanas²⁹.

El 75% de los pacientes que progresaron durante el estudio, lo hicieron con recidivas en la zona de acción del TTF, es decir, pulmones, mediastino e hígado²⁹.

Tasa de respuesta objetiva

Veinte pacientes (48,8%) tuvieron enfermedad estable, 6 presentaron remisión radiológica parcial (14,6%). Ningún paciente alcanzó la remisión completa.

Tiempo hasta la progresión sistémica

La mediana de supervivencia libre de enfermedad sistémica fue 22,2 semanas. No se observaron diferencias significativas entre la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión entre la histología escamosa y no escamosa debido al limitado tamaño muestral²⁹.

Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluación económica de la terapia de campo de tumores para el tratamiento de pacientes con CCNP.

Impactos

Impacto en salud

- TTF es un procedimiento no invasivo que se propone como terapia coadyuvante en pacientes con CCNP avanzado. Representaría una opción clínica para estos pacientes que cuentan con un limitado manejo terapéutico.
- El tratamiento no ocasionó efectos adversos graves, excepto reacciones dermatológicas leves en el 36% de los pacientes²⁹.
- Sin embargo, sólo se ha recuperado un estudio en el que se realizó el seguimiento de una serie de casos sin grupo control²⁹.
- La mediana de supervivencia global fue 13,8 meses, con una supervivencia al año de 57 %, que, aunque la muestra del estudio fue pequeña y no incluyó grupo control, podría suponer un aumento con respecto a lo publicado en esta población, donde el tratamiento habitual obtiene una mediana de supervivencia de 8,3 meses³¹.
- La mediana de tiempo hasta la progresión en el campo de TTF fue 28 semanas y 22,2 la supervivencia libre de enfermedad sistémica. Aunque ningún paciente alcanzó la remisión completa, el 48,8% tuvieron enfermedad estable durante el periodo de seguimiento.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

La administración continua del tratamiento (más de 12 horas diarias) durante 4 o más semanas podría ocasionar problemas en la adherencia. Para evitarlo, el soporte social cobraría especial importancia en estos pacientes.

Impacto económico de la tecnología

- No se ha recuperado información sobre el coste unitario de la terapia, así como tampoco se han recuperado estudios económicos para el uso de esta tecnología en el tratamiento del cáncer de pulmón.
- Por similitud, el coste del sistema Optune™ indicado en el glioblastoma, se estimó en 21.000€ por mes de tratamiento y paciente²⁸.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Se desconoce el grado de difusión de la tecnología en los países europeos.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

Se han recuperado 2 estudios en la base de datos clinicaltrial.gov que investigan el tratamiento con TTF en pacientes con CCNP en estadio avanzado.

- **Effect of tumor treating fields (TTFields) (150 khz) concurrent with pembrolizumab for treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (KEYNOTE B36). NCT04892472.** Estudio prospectivo, multicéntrico, de un único brazo, para evaluar seguridad y eficacia (supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, supervivencia al año, la tasa de respuesta objetiva) obtenida con TTF (dispositivo NovoTTF-200T) más pembrolizumab en 66 participantes. Seguimiento 24 meses. Fecha estimada de finalización del estudio: agosto 2024.
- **Effect of tumor treating fields (TTFields) (150 kHz) concurrent with standard of care therapies for treatment of stage 4 non-small cell lung cancer (NSCLC) following platinum failure (LUNAR). NCT02973789.** Ensayo clínico fase III con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de la TTF (dispositivo NovoTTF-200T) como tratamiento coadyuvante con la terapia estándar. Seguimiento de 4 años. Fecha estimada de finalización del estudio: septiembre 2023.

Guías y directrices

En ninguna de las guías consultadas se hace mención al tratamiento con TTF en pacientes con CCNP.

- **SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018)⁹.**
- **ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2018 (actualizado 2020)²¹.**
- **NICE guideline. Lung cancer: diagnosis and management. 2019³⁰.**
- **Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. 2021¹².**

Puntos clave

- La terapia de campo de tumores (TTF) es un tratamiento no invasivo que consiste en la aplicación de campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia y baja intensidad para inhibir la replicación de las células cancerosas.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la seguridad y eficacia de la TTF en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.
- Se buscó en las bases de datos referenciales (hasta febrero de 2022) MedLine, Embase y WOS, así como en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías y EuroScan. También se revisó manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema.
- Se seleccionaron los estudios en los que se evaluara la eficacia del tratamiento con TTF en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, la calidad de vida, satisfacción de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado.
- Se recuperó únicamente un estudio en el que se siguió a una cohorte de 42 pacientes sin grupo control, por lo que no es posible determinar la eficacia o efectividad de los resultados obtenidos de manera definitiva al no contar con grupo control.
- El estudio mostró la técnica como segura, con la aparición de dermatitis leve-moderada en la piel bajo el transductor como único efecto adverso relacionado con el dispositivo en el 34% de los participantes.
- La supervivencia al año fue 57%, con una mediana de 13,8 meses. La mediana de tiempo hasta la progresión en el campo de TTF fue 28 semanas y 22,2 la supervivencia libre de enfermedad sistémica. Aunque ningún paciente alcanzó la remisión completa, el 48,8% tuvieron enfermedad estable durante el periodo de seguimiento.
- No se han recuperado estudios económicos pero por similitud al tratamiento en el glioblastoma, el coste se estimaría en 21.000€ por mes de tratamiento y paciente.

Bibliografía

1. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(23):2306-16. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>
2. Arvind R, Chandana SR, Borad MJ, Pennington D, Mody K, Babiker H. Tumor-Treating Fields: A fourth modality in cancer treatment, new practice updates. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;168:103535. doi: <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103535>
3. Novocure Ltd. Optune Lua™. Instructions for use for unresectable malignant pleural mesothelioma [Internet]. Israel: NovoCure; 2017 [acceso 4/03/2022]. URL: <https://www.optunelua.com/pdfs/Optune-Lua-MPM-IFU.pdf>
4. NovoCure Ltd. Qué es Optune®. Guía para pacientes y sus cuidadores [Internet]. Israel: NovoCure; 2017 [acceso 10/10/2021]. URL: https://www.optune.com/Content/pdfs/Optune_IFU_8.5x11.pdf
5. NovoCure Ltd. Description of the Optune Lua® system [Internet]. Israel: NovoCure; 2021 [acceso 21/03/2022]. URL: <https://www.optunelua.com/pdfs/Optune-Lua-MPM-system.pdf>
6. Food and Drug Administration (FDA). FDA Summary of Safety and Probable Benefit. Tumor Treatment Fields [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2019 [acceso 04/04/2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/H180002B.pdf
7. NovoCure Ltd. NovoTTF™-100L system for unresectable malignant pleural mesothelioma - patient information and operation manual [Internet]. Israel: NovoCure; 2021 [acceso 21/03/2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/H180002D.pdf
8. Novocure Ltd. Neurological Panel. Novo TTF-100A System [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2011 [acceso 7/03/2022]. URL: <https://hemonc.org/w/images/0/0c/Novottf.pdf>
9. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17. doi: <http://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>.

10. National Cancer Institute. Tratamiento del cancer de pulmón de células no pequeñas (PDQ®). Versión para profesionales de salud [Internet]. Washington: National Cancer Institute; sf [acceso 3/03/2022]. URL: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq>
11. Hom L, Lovly CM. Neoplasias de pulmón. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. *McGraw-Hill*.
12. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1040-1091. doi: <http://doi.org/10.1200/JCO.20.03570>.
13. Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP). Biomarcadores [Internet]. Valencia: AEACaP; 2021 [acceso 12/04/2022]. URL: <https://afectadoscancerdepulmon.com/biomarcadores/>
14. Mongil R. Diagnóstico y estadificación. 8ª Edición de la clasificación TNM del cancer de pulmón. *Rev Esp Patol Torac*. 2017; 29 (2) Suplemento 1: 63-65.
15. Winifred S. Hayes, Inc. Update Literature Search 2015 WA HTA on Novocure (Tumor Treating Fields) [Internet]. Houston: Hayes, Inc; 2017 [acceso 11/04/2022]. URL: <https://www.hca.wa.gov/assets/program/Tumor-treating-fields-update-lit-search-2017.pdf>
16. Blue Shield of California. Tumor treating fields therapy [Internet]. San Francisco; Blue Shield of California; 2019 [acceso 11/04/2022]. URL: https://www.blueshieldca.com/bsca/bsc/public/common/PortalComponents/provider/StreamDocumentServlet?fileName=PRV_Tumor_TX_Fields_Therapy.pdf
17. CADTH. Alternating electric fields (“tumour-treating fields”) for the treatment of glioblastoma [Internet]. Ottawa: CADTH; 2018 [acceso 11/04/2022]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0060_alternating_electric_fields_for_the_treatment_of_glioblastoma.pdf
18. RTI International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center. Tumor treating fields, (Optune®) - re-review. 2018 [Internet]. Olympia (EE.UU): Washington State Health Care Authority; 2018 [acceso 11/04/2022]. URL: <https://www.hca.wa.gov/assets/program/tumor-treating-fields-final-report-20181016.pdf>
19. European Society for Medical Oncology (ESMO). Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Una guía ESMO para pacientes [Internet]. Lugano (Suiza): ESMO; 2019 [acceso 11/04/2022]. URL:

- <https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/1/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-No-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf>
20. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Nuevas terapias en oncología: revisión descriptiva [Internet]. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2020 [acceso 12/04/2022]. URL: <https://cadime.es/bta/bta/757-nuevas-terapias-en-oncolog%C3%ADa-revisi%C3%B3n-descriptiva.html>
 21. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 4):iv192-iv237. doi: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
 22. NovoCure Ltd. Novocure receives CE Mark for NovoTTF-100L™ System [Internet]. Israel: NovoCure; 2020 [acceso 21/03/2022]. URL: <https://www.novocure.com/novocure-receives-ce-mark-for-novottf-100l-system/>
 23. NovoCure Ltd. FDA Approves the NovoTTF-100L™ System in combination with chemotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma [Internet]. Israel: NovoCure; 2019 [acceso 12/04/2022]. URL: <https://www.novocure.com/fda-approves-the-novottf-100l-tm-system-in-combination-with-chemotherapy-for-the-treatment-of-malignant-pleural-mesothelioma/>
 24. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España [Internet]. Madrid: SEOM; 2022 [acceso 03/03/2022]. URL: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
 25. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209. doi: <http://doi.org/10.3322/caac.21660>
 26. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):254-266. doi: <http://doi.org/10.6004/jncn.2021.0013>.
 27. ECRI Institute. Tumor treating fields therapy (Optune) for recurrent glioblastoma [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2015 [acceso 6-11-2019]. URL: https://www.ecri.org/Resources/AHCJ/2016_Resources/Tumor_Treating_Fields_Therapy_Optune_for_Recurrent_Glioblastoma.pdf
 28. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in

- patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2016; 18(8):1129–36. doi: <http://doi.org/10.1093/neuonc/now102>
29. Pless M, Droege C, von Moos R, Salzberg M, Betticher D. A phase I/II trial of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in combination with pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;81(3):445-450. doi: <http://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.06.025>.
30. NICE. Lung cancer: diagnosis and management [Internet]. London: NICE; 2019 [acceso 12/04/2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>
31. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589–97. doi: <http://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163>

Anexos

Anexo 1. Sistema de clasificación TNM 8ª edición

Estadio	T	N	M
Oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)/T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a/M1b
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Anexo 2. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

Pregunta de investigación	¿Es segura y/o eficaz la terapia de campo de tumores para el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado?
Objetivos específicos	Se centraron en valorar la seguridad y/o la eficacia - en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, calidad de vida, satisfacción- de la terapia de campo de tumores en el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado
Tipo de estudio	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA ^a
Búsqueda bibliográfica	Fecha de búsqueda: hasta febrero de 2022 Bases de datos referenciales: MedLine (OVID), EMBASE, WOS y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library Otras fuentes: <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> , <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)</i> , Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS ^b , Organización Mundial de la Salud (OMS), los <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> , <i>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> , <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> , así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/)
Criterio de inclusión	Población: pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas Intervención: terapia de campo de tumores Resultados: seguridad, eficacia —en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, calidad de vida, satisfacción
Criterio de exclusión	Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro Estudios de descripción <10 pacientes Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes
Extracción de los datos	La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y eficacia
Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa
Evaluación del riesgo de la calidad	Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane ^c . La evaluación del riesgo de sesgo la realizó un investigador experimentado

^a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-511

^b <http://www.redets.msssi.gob.es/>

^c Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]*. The Cochrane Collaboration; 2011. [acceso enero 2018]. URL: www.cochrane-handbook.org

Anexo 3. Estrategias de búsqueda

OVID MEDLINE(R) AND EPUB AHEAD OF PRINT, IN-PROCESS, IN-DATA-REVIEW & OTHER NON-INDEXED CITATIONS, DAILY AND VERSIONS(R) <1946 TO FEBRUARY 23, 2022>

- #1 exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/th [Therapy]
- #2 ((“non small cell” and (lung or pulmonar) and (cancer or neoplasm or tumor)) or NSCLC).ti,ab.
- #3 #1 or #2
- #4 *Electric Stimulation/ or *Electric Stimulation Therapy/
- #5 (ttfield* or novottf or novo-ttf or optune or novocure or (electr* adj2 field?) or (tumo?r? adj3 field?) or (tumor* adj5 (treat* adj5 field?))).m_titl.
- #6 #4 or #5
- #7 #3 and #6

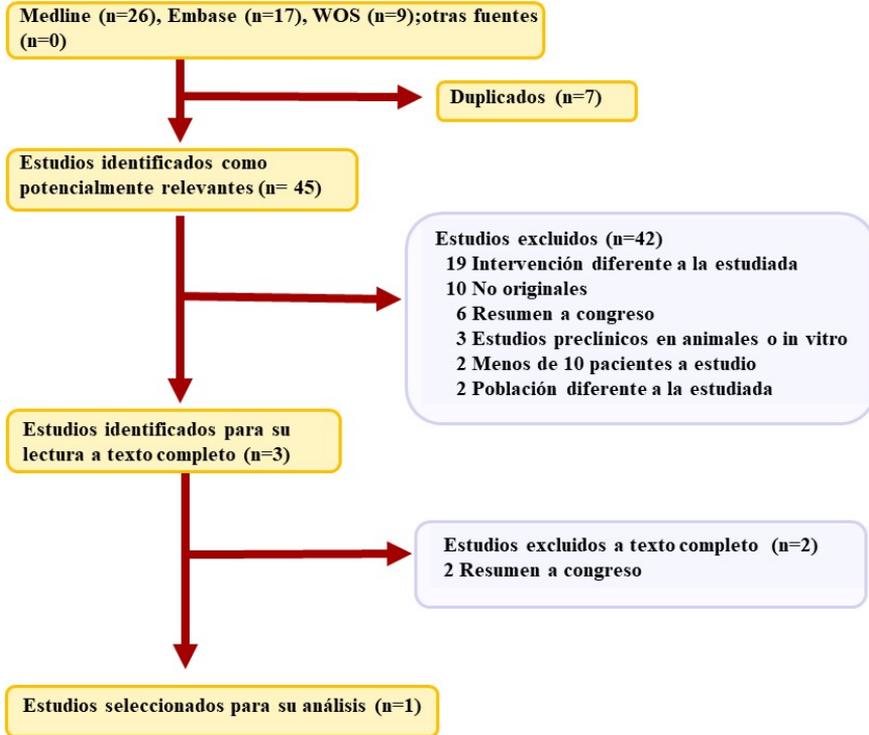
EMBASE

- #1. ‘non small cell lung cancer’/mj
- #2. ‘non small cell’ AND (lung OR pulmonar) AND (cancer OR neoplasm OR tumor) OR nsclc.ti,ab
- #3. #1 OR #2
- #4. ‘electrostimulation’/mj OR ‘electrostimulation therapy’/mj
- #5. (ttfield*:ab,ti OR novottf:ab,ti OR ‘novo ttf’:ab,ti OR novocure:ab,ti OR optune*:ab,ti OR (electr*:ab,ti AND near2:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumo?r?:ab,ti AND near3:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumor*:ab,ti AND treat*:ab,ti AND near5:ab,ti AND field?:ab,ti)) AND [embase]/lim
- #6. #4 OR #5
- #7. #3 AND #6
- #8. #7 AND ([animal cell]/lim OR [animal experiment]/lim OR [animal model]/lim OR [animal tissue]/lim)
- #9. #7 NOT #8
- #10. #9 AND [embase]/lim
- #11. #10 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim)
- #12. #10 NOT #11

WOS

- #1 TS=(((non small cell) and (lung or pulmonar) and (cancer or neoplasm or tumor)) or NSCLC)
- #2 TS=(electrostimulation or TTfield* of novottf or novo-ttf or optune* or (electr* near2field?) or (tumo?r? near3 field?) or (tumor* near5 (treat* near5 field?)))
- #3 #1 AND #2

Anexo 4. Diagrama de flujo



Anexo 5. Evaluación de la calidad

Lectura crítica de los estudios de series de casos según la herramienta elaborada por OSTEBA						
Pless et al. 2013						
		Descripción				Calidad de la evidencia
Pregunta de investigación		¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			Muy bien
		¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
Método	Participantes	¿Se describe el método de selección de los participantes?		No <input checked="" type="checkbox"/>		Muy bien
		¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿Se especifican los criterios de exclusión?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?			No sé <input checked="" type="checkbox"/>	
		¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?		No <input checked="" type="checkbox"/>	una exclusión	
		¿Se indican las causas por las que se no se incluyeron a estos pacientes?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?		No <input checked="" type="checkbox"/>		
		¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿Están bien descritas las características de los participantes?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			

Lectura crítica de los estudios de series de casos según la herramienta elaborada por OSTEBA

Pless et al. 2013						
		Descripción				Calidad de la evidencia
Método	Intervención	¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			Muy bien
		¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
	Seguimiento	¿Se indica el periodo de seguimiento?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
		¿Se produjeron pérdidas?		No <input checked="" type="checkbox"/>		
		¿Se indican las características de las pérdidas?	No procede			
		¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	No procede			
		¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?		No <input checked="" type="checkbox"/>				
Resultados	¿Hay una descripción detallada de los resultados?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			Regular	
	¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?		No <input checked="" type="checkbox"/>			
	¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?		No <input checked="" type="checkbox"/>			
Conclusiones	¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>			Bien	
Conflicto de interés	¿Se menciona la fuente de financiación?		No <input checked="" type="checkbox"/>		Regular	
	¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	Sí <input checked="" type="checkbox"/>				
Validez externa	Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa (tamaño muestral limitado)				Mal	
CALIDAD DE LA EVIDENCIA						MEDIA

Calidad de la evidencia:

- Calidad ALTA: La mayoría de los criterios se cumplen "muy bien" o "bien".
- Calidad MEDIA: Si el MÉTODO cumple "regular" o la mayoría de los criterios se cumplen "bien" o "regular".
- Calidad BAJA: Si el MÉTODO cumple 'mal' o la mayoría de los criterios cumplen "regular" o "mal".
- No clasificable: el estudio no aporta suficiente información para poder responder a las preguntas.

