



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 656

**Radioterapia corporal estereotáxica en tumores hepáticos**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

**CONCLUSIONES**

Evidencia de baja calidad sugiere resultados contradictorios acerca de la efectividad de la radioterapia corporal estereotáxica en pacientes con tumores hepáticos primarios o metastásicos en comparación con otras modalidades terapéuticas.

Algunas de las Guías de Práctica Clínica relevadas consideran a la radioterapia corporal estereotáxica como una alternativa a otras técnicas existentes (radiofrecuencia, quimioembolización transarterial, otros tipos de radioterapia, etc.) para el tratamiento local de tumores hepáticos, mientras que otras, solo la contemplan en pacientes que no son candidatos o presentan contraindicaciones para otras terapias.

De las políticas de cobertura relevadas, solo algunos financiadores privados estadounidenses prestan cobertura para radioterapia corporal estereotáxica en pacientes seleccionados.

No se encontraron estudios de costo-efectividad o análisis de impacto presupuestario en Argentina.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Larrea Bonavento N, Augustovski F, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Radioterapia corporal estereotáxica en tumores hepáticos**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 656, Buenos Aires, Argentina. Junio 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

## STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY IN LIVER TUMORS

### CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests contradictory results for stereotactic body radiotherapy effectiveness in patients with primary or metastatic liver tumors versus other therapeutic options.

Some clinical practice guidelines assessed consider stereotactic body radiotherapy as an alternative to other existing techniques (radiofrequency, transarterial chemoembolization, other types of radiotherapy, etc.) for the treatment of local liver tumors, while others only consider it for patients who are not candidates or have contraindications for other therapies.

Of the coverage policies assessed, only some United States private health sponsor cover stereotactic body radiotherapy for eligible patients.

No cost-effectiveness studies or budgetary-impact analysis have been found in Argentina.

**To cite this document in English:** Larrea Bonavento N, Augustovski F, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Stereotactic body radiotherapy in liver tumors.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 656, Buenos Aires, Argentina. June 2018. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

Los tumores hepáticos pueden ser primarios o secundarios, siendo estos últimos los tumores malignos más frecuentes y principalmente secundarios a cáncer colorrectal. Según datos de GLOBOCAN 2012, en Argentina es el segundo tumor más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer.<sup>1</sup> Otros tumores que producen metástasis hepáticas incluyen, cáncer de mama (sobrevida global promedio 3 a 10 meses), el melanoma (2,4 meses), y tumores neuroendocrinos (5 a 57 meses).<sup>2,3</sup>

Para muchas neoplasias, la progresión del compromiso hepático es la principal causa de mortalidad. En la actualidad, la resección quirúrgica es la principal opción curativa, con una mediana de supervivencia de 21 a 46 meses, sin embargo, sólo alrededor del 20% de los tumores son resecables. En pacientes que presentan escasas lesiones, en ausencia de enfermedad extrahepática, las técnicas de ablación son una alternativa terapéutica válida. Otras opciones de tratamiento son la quimioterapia, radioterapia, radioembolización, quimioembolización y radiofrecuencia.<sup>4</sup>

Por su parte, los tumores primarios de hígado, representados en más del 90% por el hepatocarcinoma (HC), constituyen la sexta causa de muerte por cáncer en el mundo.<sup>5</sup> En nuestro país, su incidencia es de 3,3 casos por cada 100.000 habitantes (ajustado por edad), explicando el 3% de las muertes por tumores.<sup>1</sup> El HC usualmente se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica, como hepatitis virales y cirrosis.<sup>5</sup> La resección quirúrgica del HC es un tratamiento potencialmente curativo; su indicación depende principalmente de la extensión tumoral y la presencia de trombosis de vena porta, así como de la función hepática. En tumores no resecables, las opciones terapéuticas incluyen el trasplante hepático, técnicas ablativas, radioembolización, radioterapia, quimioterapia sistémica, o quimioembolización.<sup>4</sup>

Se plantea la radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) como opción de tratamiento para tumores hepáticos primarios o secundarios.

## 2. Tecnología

La radioterapia (RT) consiste en la administración de radiaciones ionizantes capaces de eliminar las células neoplásicas al dañar de manera irreversible la molécula de ADN. Antes de iniciar el tratamiento se realiza una planificación para delimitar la localización exacta del área a tratar (volumen objetivo) y calcular la dosis que se desea administrar.

Los haces de radioterapia pueden administrarse en forma bi o tridimensional. La SBRT es una técnica de radioterapia tridimensional que administra dosis muy altas de radiación (más de 8 Gy) sobre un volumen bien definido y de gran precisión, de manera que estructuras y tejidos normales adyacentes reciben la menor dosis de radiación posible. El término estereotáxica se refiere a la utilización de un dispositivo, marco o guía, el cual permite, mediante un sistema de coordenadas, localizar el tumor y los órganos en riesgo.<sup>6</sup> Otras técnicas de radioterapia tridimensional como IMRT permiten una distribución homogénea de la radiación en el volumen objetivo, aunque suele administrarse en un mayor número de sesiones (fracciones) de 30 minutos cada una aproximadamente. La administración de SBRT se realiza en una a cinco fracciones, con un tiempo de duración entre 30 y 180 minutos.

Para la administración de SBRT se debe tener en cuenta los siguientes requisitos: a) adecuado estudio y definición del volumen a irradiar; b) correcta localización de los tejidos en riesgo que pueden verse afectados; c) disponer de métodos adecuados de posicionamiento e inmovilización; d) mantener la precisión en cada una de las lesiones.<sup>6</sup>

La SBRT es habitualmente utilizada para tratar lesiones bien definidas menores de cinco a siete centímetros; es un tratamiento lesivo tanto para los tumores como para el tejido sano, por lo tanto, podría proporcionar tasas de curación altas con mayor riesgo de complicaciones severas debidas a la irradiación de lesiones próximas a órganos críticos como el tubo digestivo.<sup>6</sup>

Falta párrafo que hable de la regulación por parte de FDA, EMA ANMAT.

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de radioterapia corporal estereotáxica para tumores hepáticos primarios y secundarios en pacientes adultos.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Pacientes con carcinoma hepatocelular o con colangiocarcinoma intrahepático o con metástasis hepáticas.
<b>Intervención</b>	Radioterapia corporal estereotáxica.
<b>Comparador</b>	Radiofrecuencia, quimioembolización transarterial, radioembolización, cirugía, otras modalidades de radioterapia (radioterapia conformacional tridimensional, radioterapia de intensidad modulada, radioterapia acelerada hipofraccionada).
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: supervivencia global, control local, respuesta completa, calidad de vida, Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron tres RS, un análisis retrospectivo de base de datos, dos estudios de cohorte, dos estudios de costo efectividad, cuatro GPC, y ocho informes de políticas de cobertura radioterapia corporal estereotáxica para tratamiento de tumores hepáticos.

No se encontraron estudios controlados y aleatorizados que comparen SBRT con otras modalidades de tratamiento en pacientes con tumores hepáticos primarios y secundarios.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Rim y cols.<sup>7</sup> publicaron en 2016 una RS con MA de estudios observacionales para comparar diferentes modalidades de radioterapia en pacientes con HC con trombosis de vena porta. Incluyeron 37 estudios con 42 cohortes con un total de 2513 pacientes de los cuales 22 cohortes con 1902 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia conformacional tridimensional (3DCRT), 13 cohortes con 402 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia selectiva interna (SIRT), y siete cohortes con 208 pacientes fueron tratados con SBRT. Solo cuatro estudios reclutaron pacientes prospectivamente. La supervivencia global a 1 año fue de 43,8% (IC 95%: 37,6 – 50,2) en 3DCRT, 46,5% (IC 95%: 37,7 – 55,6) en SIRT, y 48,5% (IC 95%: 39,4 – 57,8) en SBRT. A dos años la supervivencia global fue de 22,3% (IC 95%: 17,7 – 27,6) en 3DCRT, 20,7% (IC 95%: 13,7 – 30,1) en SIRT, y 26,8% (IC 95%: 19,0 – 36,3) en SBRT. La tasa de respuesta reportada fue de 51,3% (IC 95%: 45,7 – 57,0), 33,3% (IC 95%: 18,0 – 53,2), y 70,7 (IC 95%: 63,7 – 76,8) para 3DCRT, SIRT, and SBRT respectivamente. Los efectos adversos grado 3 más frecuentes fueron linfocitopenia en el grupo 3DCRT y cambios en niveles de bilirrubina en el grupo tratado con SIRT. No se informaron toxicidades tardías de grado 3 en los estudios de SBRT.

Mutsaers y cols.<sup>8</sup> publicaron en 2017 una RS de estudios observacionales para evaluar calidad de vida en pacientes tratados con SBRT. Se incluyeron 5 estudios (4 cohortes prospectivas y un resumen de conferencia) con un total de 392 pacientes con diagnóstico de HC, metástasis hepáticas y colangiocarcinoma intrahepático. Los estudios presentaban heterogeneidad en dosis prescrita (11-70 Gy en 3-30 fracciones), seguimiento (6 meses a 2 años) y escalas de medición de calidad de vida, si bien todas las herramientas fueron validadas. No se reportaron diferencias significativas en todos los dominios hacia el tiempo final de seguimiento de los estudios. Cuatro estudios reportaron fatiga transitoria en las primeras 1 a 4 semanas y 2, disminución transitoria del apetito durante el primer mes posterior al tratamiento.

Tao y cols.<sup>9</sup> publicaron en 2012 una RS acerca de la eficacia y seguridad de SBRT para el tratamiento de tumores hepáticos primarios y secundarios. Incluyeron 15 ensayos clínicos prospectivos con 158 pacientes con 180 tumores hepáticos primarios (HC y colangiocarcinoma intrahepático) y 341 pacientes con 430 metástasis hepáticas, con seguimiento entre 10.8 y 27 meses. Los pacientes presentaban estado funcional ( $\leq 2$  en escala ECOG) y la mayoría habían recibido terapia sistémica o local previa y no eran candidatos a cirugía por razones médicas, técnicas o deseo del paciente. En total recibieron entre 18 y 60 Gy de dosis total en 1 a 10 fracciones. La supervivencia global fue de 50-100% y la tasa de control local a 1 año fue de 33-100%. En relación a seguridad, se reportaron 13 casos de enfermedad hepática inducida por radiación. Los efectos adversos grado 3, 4 y 5 se presentaron en 69, 6 y 4 pacientes respectivamente.

Rajyaguru y cols.<sup>10</sup> publicaron en 2018 un análisis retrospectivo de la Base de Datos Estadounidense sobre Cáncer (NCBS, su sigla del inglés National Cancer Data Base) para comparar la efectividad de la ablación por radiofrecuencia frente a SBRT en pacientes no quirúrgicos con diagnóstico de HC estadio I o II.. En total se incluyeron 3980 pacientes de los cuales el 92,6% (3684) recibieron tratamiento con radiofrecuencia y 7,4% (296) SBRT. Para el análisis se construyeron cohortes pareadas por puntaje de propensión (propensity score) como método de control de sesgos. La sobrevida global a 5 años fue de 29,8% (IC 95%: 24,5 – 35,3) en el grupo tratado con radiofrecuencia versus 19,3% (IC 95%: 13,5% - 25,9%) en el grupo que recibió SBRT (P <.001). El beneficio del tratamiento con radiofrecuencia fue constante en todos los grupos analizados.

Sapisochin y cols.<sup>11</sup> publicaron en 2017 un estudio de cohorte para comparar seguridad y eficacia del tratamiento con quimioembolización transarterial (TACE), radiofrecuencia (RFA) y SBRT como terapia puente al trasplante hepático en pacientes con HC. De un total de 594 pacientes en lista de espera para trasplante hepático, 406 recibieron terapia puente. La mayoría, 244/406 (60,1%) recibieron tratamiento con RFA, 99/406 (24,4%) recibieron TACE y 36/406 (8,9%) fueron tratados con SBRT. 27 pacientes recibieron otros tratamientos. Los pacientes tratados con RFA presentaron menor cantidad de tumores y de menor tamaño en comparación con los que recibieron TACE y SBRT, asimismo, los pacientes tratados con SBRT presentaban peor función hepática. En total 30 pacientes del grupo SBRT, 79 del grupo TACE y 203 del grupo RFA fueron trasplantados. La sobrevida global a 1, 3 y 5 años desde el ingreso a la lista de espera fue de 83%, 61% and 61% en el grupo SBRT vs. 86%, 61% y 56% en el grupo TACE y 86%, 72% and 61% en el grupo RFA (p=0,4). En cuanto a seguridad, los pacientes del grupo SBRT presentaron deterioro de su función hepática con mayor frecuencia que los otros grupos en los primeros 3 meses posteriores al tratamiento y los pacientes tratados con TACE presentaron dolor y fatiga con mayor frecuencia. Ningún paciente fue retirado de la lista debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento en ninguno de los grupos.

Jackson y cols.<sup>12</sup> publicaron en 2017 un estudio de cohortes para comparar la seguridad y eficacia de RFA versus SBRT para tratamiento de metástasis intrahepáticas. Se incluyeron 161 pacientes con 282 metástasis irresecables, de los cuales 112 recibieron tratamiento con RFA y 170 con SBRT. La media de seguimiento fue de 24,6 meses. La sobrevida global a 2 años fue de 51,1%, sin diferencia significativa entre los grupos. La sobrevida libre de progresión local a dos años fue de 88,2% en SBRT vs 73,9% en RFA (p=0,06). En tumores  $\geq 2$  cm. Se obtuvieron mejores resultados con SBRT (HR 0,28; IC 95%: 0,09-0,93; p<0,01). Efectos adversos grado 3 se presentaron en 4 pacientes del grupo SBRT y en 3 del grupo RFA (p=NS).

### **5.3 Costos de la tecnología**

No se encontraron estudios de costo o costo efectividad del tratamiento con SBRT en pacientes con tumores hepáticos en Argentina.

Pollom y cols.<sup>13</sup> publicaron en 2017 un estudio de costo efectividad comparando SBRT con radiofrecuencia (RFA) para tratamiento de HC irresecable desde perspectiva de sistema de salud estadounidense. Se evaluaron 4 escenarios: 1) SBRT seguido de SBRT para progresión local, 2) RFA seguido de RFA para progresión local, 3) SBRT seguido de RFA y 4) RFA seguido de SBRT. En cuanto a efectividad, la estrategia SBRT-SBRT fue la más efectiva a un costo de U\$S 197.557, la estrategia RFA-SBRT resulto ser una estrategia efectiva a un costo levemente inferior a SBRT-SBRT. Las estrategias RFA-RFA y SBRT-RFA fueron las menos efectivas y más costosas.

Kim y cols.<sup>14</sup> publicaron en 2016 un análisis de costo efectividad comparando RFA con SBRT para metástasis hepáticas irresecables de carcinoma colorrectal desde la perspectiva del sistema de salud

estadounidense. SBRT resultó aportar 0,05 QALYs más que RFA con un costo incremental de U\$S 164.660 por QALY ganado. SBRT resultó tener un costo razonable si se presume mayor sobrevida >1 mes ganado o si se utiliza en tumores mayores a 4 cm.

#### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

Las recomendaciones del Consenso de Cáncer Gastrointestinal de Canadá del Este de 2016 consideran SBRT un tratamiento efectivo y bien tolerado como terapia local del oligometástasis hepáticas (nivel III: opinión de expertos). En cuanto a HC consideran que puede tener un rol terapéutico en pacientes con buena función hepática que no son candidatos a resección, trasplante u otras opciones curativas locoregionales. En pacientes no candidatos a quimioembolización transarterial (TACE), quimioembolización o RFA, SBRT podría ser considerada como terapia puente al trasplante hepático. No recomiendan su uso como tratamiento concurrente con terapias sistémicas. (nivel II-1 II-2 Ensayos clínicos sin aleatorización, cohortes o casos y controles).<sup>15</sup>

La GPC de Cáncer Hepatobiliar de la Red de Centros para Tratamiento Integral de Cáncer (NCCN, su sigla del inglés National Comprehensive Cancer Network) de 2018 menciona SBRT como una alternativa a técnicas de ablación/embolización o cuando otras técnicas fallaron o están contraindicadas.<sup>16</sup>

La GPC para el tratamiento de Carcinoma Hepatocelular de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado, (AASLD, su sigla del inglés American Association for the Study of Liver Diseases) de 2018 afirma que la efectividad comparativa de la técnica continúa sin estar clara.<sup>17</sup>

La GPC para el manejo de pacientes con metástasis de cáncer colorrectal de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO, su sigla del inglés European Society for Medical Oncology) del 2016 recomienda SBRT como una alternativa de tratamiento local en pacientes con metástasis hepáticas irresecables como único sitio o enfermedad oligometastásica, asimismo afirma que es un tratamiento seguro y factible para oligometástasis colorrectales en hígado en pacientes no susceptibles de cirugía u otros tratamientos ablativos.<sup>18</sup>

Sólo algunos financiadores privados de salud estadounidenses prestan cobertura para SBRT en tumores hepáticos.<sup>19-21</sup>

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiadore Institución	País	Año	Carcinoma hepatocelular	Colangiocarcinoma intrahepático	Metástasis hepáticas
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) <sup>22</sup>	Argentina	2016	No	No	No
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>23</sup>	Brasil	2018	NM	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>24</sup>	Brasil	2018	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>25</sup>	Chile	2018	NM*	NM*	NM*
	POS (#) <sup>26</sup>	Colombia	2018	No	No	No
	Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>27</sup>	Uruguay	2018	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES					
	Department of Health <sup>28</sup>	Australia	2018	NM	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>29</sup>	Canada	2018	NM	NM	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>30</sup>	Francia	2016	No	NM	No
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>31</sup>	EE.UU.	2018	NM	NM	NM
	Aetna <sup>20</sup>	EE.UU.	2017	Sí	NM	Sí
Anthem <sup>19</sup>	EE.UU.	2017	Sí (tratamiento paliativo)	Sí (tratamiento paliativo)	Sí (tratamiento paliativo)	
Cigna <sup>21</sup>	EE.UU.	2016	NM	NM	Sí	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>32</sup>	Reino Unido	2018	NM	NM	NM	
Guías de Práctica Clínica	NCCN <sup>16</sup>	EE.UU.	2018	Sí	No	NM
	Consenso Cáncer Gastrointestinal. <sup>15</sup>	Canadá	2016	Sí (no candidatos a otras opciones curativas)	NM	Sí
	AASLD <sup>17</sup>	EE.UU.	2018	No	No	No
	ESMO <sup>18</sup>	Internacional	2016	NM	NM	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Asociación Argentina de Oncología Clínica, Sociedad Argentina de Cancerología, Liga Argentina Contra el Cáncer y a la Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico.

## Informe de Respuesta Rápida

### **Radioterapia corporal estereotáxica para tratamiento de tumores hepáticos**

Fecha de realización: Junio del 2018

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

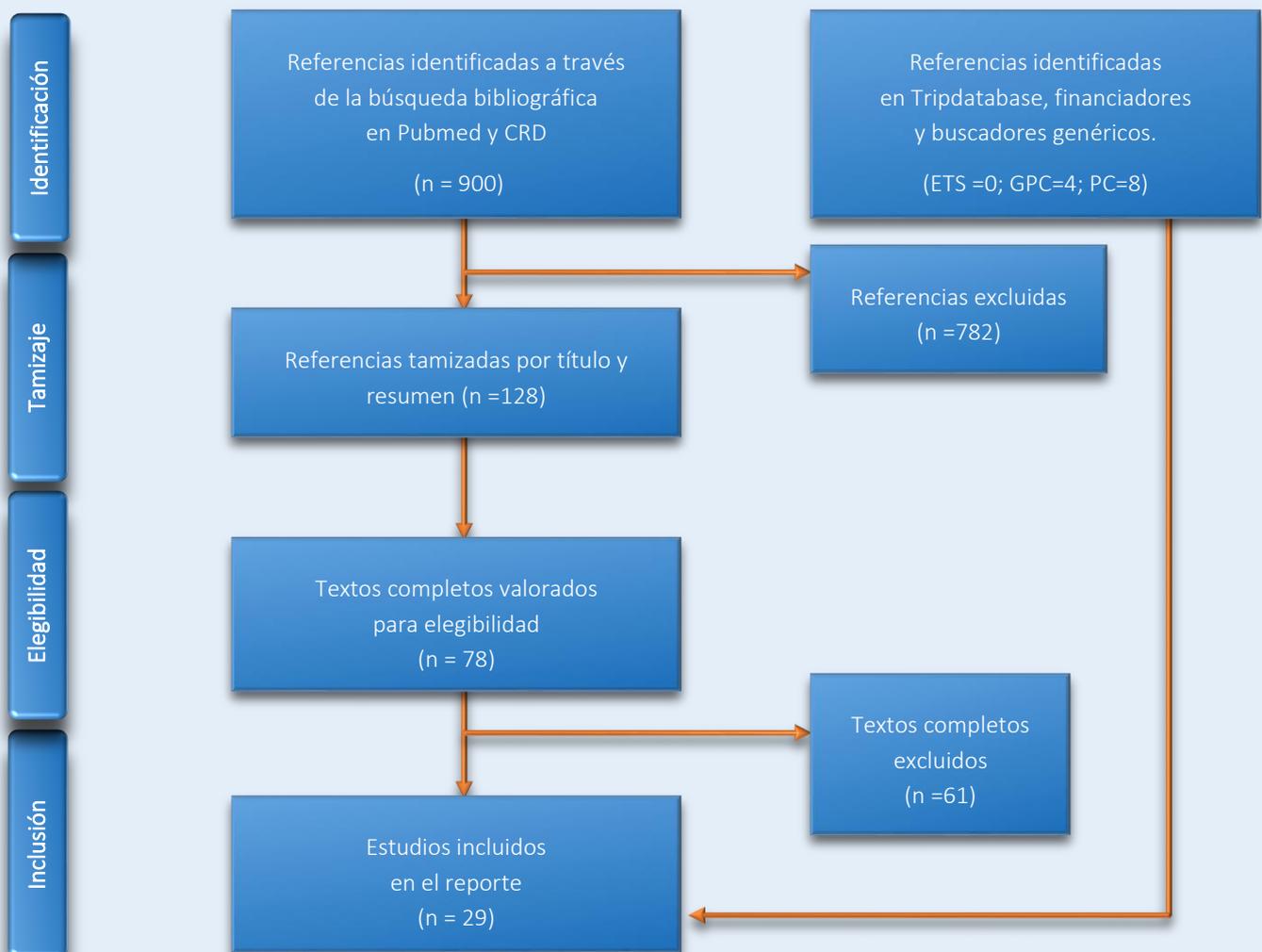
**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 30/03/2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

**(Liver Neoplasms[Mesh] OR Liver Cancer[tiab] OR Liver Tumor\*[tiab] OR Liver Neoplas\*[tiab] OR Liver Carcinom\*[tiab] OR Hepatic Cancer[tiab] OR Hepatic Tumor\*[tiab] OR Hepatic Neoplas\*[tiab] OR Hepatic Carcinom\*[tiab] OR Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatocellular[tiab] OR Hepatoma[tiab]) AND (Radiosurgery[Mesh] OR Stereotactic[tiab] OR Gamma Knife[tiab] OR CyberKnife[tiab] OR Linear Accelerat\*[tiab] OR Linac[tiab] OR Stereotaxic[tiab] OR TomoTherap\*[tiab] OR SBRT[tiab] OR SABR[tiab])**

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



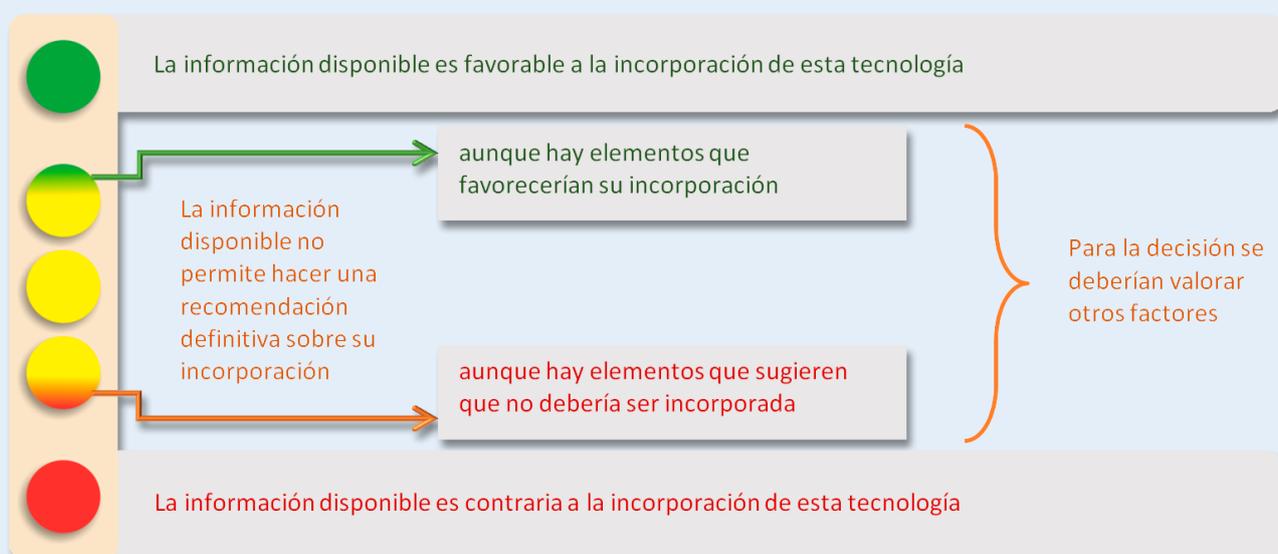
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3 Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: [www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

### Anexo III. GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Respuesta completa (RC)\*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)\*: reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)\*: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)\*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)\*: proporción de pacientes con RC + RP.

\* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

# Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

### Escala del estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieran un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación para realizar las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a estar sentado o acostado más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Totalmente confinado a estar sentado o acostado.
5	Muerto.

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Argentina GLOBOCAN. 2016. Accessed Abril de 2018.
2. Kuei A, Saab S, Cho S, Kee S. Effects of Yttrium-90 selective internal radiation therapy on non-conventional liver tumors. *World J gastroenterol*. 2015;21(21):8271-8283.
3. Devic Z, Rosenberg J, Braat A, Techasith T, Banarjee A. Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2014;55:1404-1410.
4. Loveman E, Jones J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2014;18(7):283.
5. de Baere T, Arai Y, Lencioni R. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. . *Cardiovascular and interventional radiology*. 2016;39(3):336-343.
6. Maceira Rozas MC, Salvador Garrido N. Revisión de las indicaciones de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliacion de Tecnoloxias Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. . *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliacion de Tecnoloxias Sanitarias de Galicia*.2014. Accessed Abril de 2018.
7. Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Dec 9 2017.
8. Mutsaers A, Greenspoon J, Walker-Dilks C, Swaminath A. Systematic review of patient reported quality of life following stereotactic ablative radiotherapy for primary and metastatic liver cancer. *Radiation oncology (London, England)*. Jun 29 2017;12(1):110.
9. Tao C, Yang LX. Improved radiotherapy for primary and secondary liver cancer: stereotactic body radiation therapy. *Anticancer research*. Feb 2012;32(2):649-655.
10. Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, et al. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Hepatocellular Carcinoma in Nonsurgically Managed Patients: Analysis of the National Cancer Database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 20 2018;36(6):600-608.
11. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *Journal of hepatology*. Jul 2017;67(1):92-99.
12. Jackson WC, Tao Y, Mendiratta-Lala M, et al. Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy and Radiofrequency Ablation in the Treatment of Intrahepatic Metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Mar 15 2018;100(4):950-958.
13. Pollom EL, Lee K, Durkee BY, et al. Cost-effectiveness of Stereotactic Body Radiation Therapy versus Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Markov Modeling Study. *Radiology*. May 2017;283(2):460-468.
14. Kim H, Gill B, Beriwal S, Huq MS, Roberts MS, Smith KJ. Cost-Effectiveness Analysis of Stereotactic Body Radiation Therapy Compared With Radiofrequency Ablation for Inoperable Colorectal Liver Metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Jul 15 2016;95(4):1175-1183.
15. Bosse D, Ng T, Ahmad C, et al. Eastern Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference 2016. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. Dec 2016;23(6):e605-e614.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. Version 1.2018. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf). Accessed Abril 2018.
17. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. Jan 2018;67(1):358-380.
18. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Aug 2016;27(8):1386-1422.
19. Anthem. Stereotactic Radiosurgery (SRS) and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT). 2017: [https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_a050201.htm](https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050201.htm). Accessed Abril 2018.
20. Aetna. Stereotactic Radiosurgery. Policy number: 0083. 2017: [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1\\_99/0083.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0083.html). Accessed Abril 2018.
21. Cigna. Coverage Policies: Radiation Therapy. Estados Unidos. 2016: [http://www.medsolutions.com/cignaguidelines/guideline\\_downloads/Cigna%20Radiation%20Therapy%20Criteria.pdf](http://www.medsolutions.com/cignaguidelines/guideline_downloads/Cigna%20Radiation%20Therapy%20Criteria.pdf). Accessed Abril 2018.

22. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegros (S.U.R.). Resolución 400/2016. Argentina 2016.:  
<https://www.sssalud.gob.ar/index.php?cat=institucion&page=novedadesdetalle&id=5066>. Accessed Abril 2018.
23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. 2018: <http://conitec.gov.br/decisooes-sobre-incorporacoes>. Accessed Abril 2018.
24. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Pareceres Técnicos da ANS. Brasil. 2018:  
<http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=sbrt&f=1>. Accessed Abril 2018.
25. Superintendencia de Salud. Garantías Explícitas en Salud. (AUGE o GES). Chile.:  
<http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>. Accessed Abril 2018.
26. Ministerio de Salud de Colombia. Plan Obligatorio de Salud (POS).  
<https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/pos.aspx>. Accessed Abril 2018.
27. Fondo Nacional de Recursos. Técnicas. Uruguay.: <http://www.fnr.gub.uy/tecnicas>. Accessed Abril 2018.
28. Australian Department of Health. Medicare Benefits Schedule.:  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-medicarebenefits-index.htm>. Accessed Abril 2018.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadá.: <https://www.cadth.ca/>. Accessed Abril 2018.
30. Haute Autorité de Santé. Stereotactic Radiation Therapy for Liver Tumours. Francia. 2016:  
[http://www.hassante.fr/portail/jcms/c\\_2565031/fr/radiotherapie-en-conditions-stereotaxiques-des-tumeurs-hepatiques-rapport-devaluation-technologique](http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2565031/fr/radiotherapie-en-conditions-stereotaxiques-des-tumeurs-hepatiques-rapport-devaluation-technologique). Accessed Abril 2018.
31. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Estados Unidos. . <https://www.cms.gov/>. Accessed Abril 2018.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Reino Unido. . <https://www.nice.org.uk/>. Accessed Abril 2018.