

# Efectividad y Seguridad de la Radioterapia Adaptativa en Pacientes con Linfoma, Cáncer de Cabeza y Cuello y Carcinoma de Pulmón

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



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





# Efectividad y Seguridad de la Radioterapia Adaptativa en Pacientes con Linfoma, Cáncer de Cabeza y Cuello y Carcinoma de Pulmón

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

### INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



**Eusko Jaurlartzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2025

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red  
Bibliotekak del Gobierno Vasco:  
<https://www.katalogoak.euskadi.eus/katalogobateratua>

Edición: 1.<sup>a</sup> edición, junio 2025  
Internet: [www.euskadi.eus/publicaciones](http://www.euskadi.eus/publicaciones)  
Edita: Ministerio de Sanidad  
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz  
Fotocomposición: Ipar, S. Coop.  
Zurbaran, 2-4 (bajo) — 48007 Bilbao  
NIPO: 133-25-040-5 (Ministerio de Sanidad)

Efectividad y seguridad de la Radioterapia Adaptativa en pacientes con linfoma, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma de pulmón. Marta López de Argumedo González de Durana, Lucía Clemente Bermúdez, Daniel Aguilar Figueroa. Vitoria-Gasteiz. Ministerio de Sanidad/Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2025.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-25-040-5 (Ministerio de Sanidad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA 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.

Para citar este informe:

**López de Argumedo González de Durana M, Clemente Bermúdez L, Aguilar Figueroa D.** Efectividad y seguridad de la radioterapia adaptativa en pacientes con linfoma, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma de pulmón. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2025. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.



## Índice de autores/as

**López de Argumedo González de Durana, Marta.** Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Dirección de Investigación e Innovación Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz, España.

**Clemente Bermúdez, Lucía.** Hospital Universitario Cruces, Osakidetza, Barakaldo, España.

**Aguilar Figueroa, Daniel.** Hospital Universitario Cruces, Osakidetza, Barakaldo, España.

## Revisión del informe

**Poza de Celis, Raúl.** Servicio Oncología Radioterápica, OSI Araba, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, España.

**Lope Lope, Rodrigo.** Servicio Física Médica y Protección Radiológica, OSI Araba, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, España.

## Declaración de conflicto de intereses

Los/as autores/as declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este informe de evaluación.

## Desarrollo del proyecto

**Desarrollo científico y coordinación técnica.** López de Argumedo González de Durana, Marta (Departamento de Salud-Osteba).

**Documentación.** Fundación Epistemonikos.

**Gestión administrativa.** Leunda-Iñurritegi, Anaitz (BIOEF-Osteba).

**Edición y difusión.** Leunda-Iñurritegi, Anaitz (BIOEF-Osteba) y Galnares-Cordero, Lorea (BIOEF-Osteba).

## Autor/a para correspondencia

[osteba@bioef.eus](mailto:osteba@bioef.eus)

# Índice

<b>Abreviaturas</b>	<b>11</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>13</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>14</b>
<b>Resumen estructurado</b>	<b>15</b>
<b>Laburpen egituratua</b>	<b>17</b>
<b>Structured summary</b>	<b>19</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>21</b>
1.1. Descripción de la tecnología	21
1.2. Descripción de la patología	22
<b>2. Justificación</b>	<b>26</b>
<b>3. Alcance y objetivos</b>	<b>27</b>
3.1. Alcance	27
3.2. Objetivos	27
<b>4. Metodología</b>	<b>28</b>
4.1. Preguntas de investigación	28
4.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	29
4.3. Proceso de selección de los estudios	32
4.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	32
4.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	32
4.6. Análisis y síntesis de la evidencia	32
4.7. Participación de pacientes en la elaboración del informe	33
4.8. Revisión interna/externa	33
<b>5. Resultados</b>	<b>34</b>
5.1. Resultados de la búsqueda y selección de estudios	34
5.1.1. Resultados de la búsqueda de RS e informes de ETS	34
5.1.2. Resultados de la búsqueda y selección de estudios científicos primarios	35
5.2. Descripción de la evidencia científica	37
5.2.1. Descripción de la evidencia en linfoma	37

5.2.2. Descripción de la evidencia en cáncer de cabeza y cuello	38
5.2.3. Descripción de la evidencia en cáncer de pulmón	38
5.3. Resultados sobre la efectividad y seguridad	39
5.3.1. Efectividad y seguridad de la radioterapia adaptativa en pacientes con linfoma	39
5.3.2. Efectividad y seguridad de la radioterapia adaptativa en pacientes con cáncer de cabeza y cuello	39
5.3.3. Efectividad y seguridad de la radioterapia adaptativa en pacientes con cáncer de pulmón	59
<b>6. Discusión</b>	<b>72</b>
<b>7. Conclusiones</b>	<b>76</b>
7.1. Conclusiones para la práctica clínica	76
7.2. Conclusiones para la investigación	77
<b>8. Referencias bibliográficas</b>	<b>78</b>
<b>9. Anexos</b>	<b>84</b>
Anexo I. Estrategias de búsqueda	84
Anexo II. Resultados de las búsquedas sistemáticas	99
Anexo III. Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios	104
Anexo IV. Tablas de evidencia de los estudios incluidos	106
Anexo V. Análisis comparativo RTA vs. RTC en CCC	119
Anexo VI. Análisis comparativo RTA vs. RTC en cáncer de pulmón	125

# Abreviaturas

<b>AC</b>	Adenocarcinoma
<b>AECC</b>	Asociación Española contra el Cáncer
<b>CCC</b>	Cáncer de cabeza y cuello
<b>CCE</b>	Carcinoma de células escamosas
<b>CPCNP</b>	Cáncer de pulmón de célula no pequeña
<b>CPCP</b>	Cáncer de pulmón de célula pequeña (microcítico)
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>ETS</b>	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
<b>FLR</b>	Fracaso locorregional
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica
<b>HR</b>	Hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos)
<b>IA</b>	Inteligencia artificial
<b>IGRT</b>	Radioterapia guiada por la imagen ( <i>Image-Guided Radiation Therapy</i> )
<b>IMRT</b>	Radioterapia de intensidad modulada ( <i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i> )
<b>LH</b>	Linfoma Hodgkin
<b>LNH</b>	Linfoma no Hodgkin
<b>QoL</b>	Calidad de vida ( <i>Quality of Life</i> )
<b>RC</b>	Remisión completa
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>RP</b>	Remisión parcial
<b>RTA</b>	Radioterapia adaptativa
<b>RTC</b>	Radioterapia convencional
<b>SBRT</b>	Radioterapia estereotáctica extracraneal ( <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i> )
<b>SG</b>	Supervivencia global

<b>SLM</b>	Supervivencia libre de metástasis
<b>SLP</b>	Supervivencia libre de progresión
<b>SLR</b>	Supervivencia libre de recurrencia locorregional
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano

# Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b>	Preguntas de investigación en formato PICOd	28
<b>Tabla 2.</b>	Criterios de selección de los estudios	31
<b>Tabla 3.</b>	Resumen de resultados sobre SG en pacientes con CCC	40
<b>Tabla 4.</b>	Resumen de resultados sobre SLR locorregional en pacientes con CCC	42
<b>Tabla 5.</b>	Resumen de resultados sobre SLP en pacientes con CCC	44
<b>Tabla 6.</b>	Resumen de resultados sobre SLM en CCC	46
<b>Tabla 7.</b>	Resumen de resultados sobre RC y RP en CCC	47
<b>Tabla 8.</b>	Resumen de resultados sobre QoL en CCC	49
<b>Tabla 9.</b>	Resumen de resultados sobre toxicidad cutánea en CCC	51
<b>Tabla 10.</b>	Resumen de resultados sobre toxicidad en mucosa oral (estomatitis) en CCC	52
<b>Tabla 11.</b>	Resumen de resultados sobre disfagia en CCC	53
<b>Tabla 12.</b>	Resumen de resultados sobre xerostomía en CCC	54
<b>Tabla 13.</b>	Resumen de resultados sobre otros efectos adversos en CCC	56
<b>Tabla 14.</b>	Resumen de resultados sobre SG en cáncer de pulmón	60
<b>Tabla 15.</b>	Resumen de resultados sobre FLR en cáncer de pulmón	62
<b>Tabla 16.</b>	Resumen de resultados sobre neumonitis por radiación en cáncer no microcítico de pulmón	67

# Índice de figuras

<b>Figura 1.</b>	Diagrama de flujo PRISMA 2020 para estudios originales sobre linfoma	35
<b>Figura 2.</b>	Diagrama de flujo PRISMA 2020 para estudios originales sobre cáncer de cabeza y cuello	36
<b>Figura 3.</b>	Diagrama de flujo PRISMA 2020 para estudios originales sobre cáncer de pulmón	37

# Resumen estructurado

**Título:** Efectividad y seguridad de la radioterapia adaptativa en pacientes con linfoma, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma de pulmón.

**Autores:** López de Argumedo M, Clemente L, Aguilar D.

**Palabras clave:** radioterapia adaptativa, linfoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma de pulmón.

**Fecha:** 2025.

**Páginas:** 128.

**Referencias:** 52.

**Lenguaje:** castellano y resumen en castellano, euskera e inglés.

## Introducción

La radioterapia es una de las estrategias fundamentales en el tratamiento oncológico, especialmente en cánceres como los de cabeza y cuello, pulmón y linfomas, que representan un porcentaje significativo de la carga global de cáncer. La radioterapia adaptativa (RTA), que ajusta los planes de tratamiento para adaptarse a cambios anatómicos y del tumor durante el curso del tratamiento, ha surgido como una alternativa prometedora frente a la radioterapia convencional (RTC).

La implementación de la RTA podría optimizar la distribución de dosis, maximizar el control tumoral y minimizar los efectos adversos en tejidos sanos, lo que resultaría en mejoras tanto en la efectividad como en la seguridad. Sin embargo, los beneficios reales de la RTA sobre los desenlaces clínicos relevantes, como la supervivencia global, la reducción de recurrencias, la toxicidad asociada y la calidad de vida del/de la paciente, no están completamente establecidos. Además, se trata de una técnica con una alta carga económica y logística, por lo que una evaluación que compare la eficacia, efectividad y seguridad de la RTA frente a la RTC es crucial para proporcionar la mejor evidencia disponible, identificar brechas de conocimiento y guiar decisiones clínicas y de política sanitaria.

## **Objetivos**

Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de la RTA en el tratamiento del linfoma, cáncer de cabeza y cuello y pulmón en comparación con la radioterapia convencional.

## **Metodología**

En el presente estudio de evaluación se realizó una revisión sistemática utilizando la metodología descrita en la «Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias», desarrollada dentro de la línea de procesos metodológicos de la RedETS. Las bases de datos consultadas fueron Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Medline (PubMed), Embase, PsycINFO, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), The Campbell Collaboration online library, Joanna Briggs Institute Database of Systematic Reviews and Implementation Reports Evidence for Policy & Practice Information (EPPI) Centre Evidence Library, The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL).

**Análisis económico:** Sí **NO**

**Opinión de Expertos:** Sí **NO**

## **Resultados y discusión**

Los hallazgos subrayan que la RTA en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tiene potencial para mejorar algunos aspectos frente a la RTC, especialmente en lo que respecta al control locorregional de la enfermedad, a la disminución de la toxicidad cutánea aguda y a una posible mejora de la calidad de vida a largo plazo.

En pacientes con cáncer de pulmón la RTA ofrece ventajas significativas en la supervivencia global en pacientes con carcinoma de células escamosas y en la reducción de neumonitis severa y fatal (grados 3-5 y grado 5) en comparación con la RTC. Sin embargo, no hay diferencias consistentes en neumonitis leve (grado 1-2). Los estudios realizados hasta la actualidad son estudios de cohortes retrospectivos, con posibles sesgos de selección, por lo que la robustez de la evidencia no está asegurada y por ello estos resultados ofrecen una confianza limitada.

En cuanto a RTA en pacientes con linfoma, no se ha encontrado evidencia que compare la efectividad y seguridad de la RTA frente a la RTC.

# Laburpen egituratua

**Titulua:** Erradioterapia adaptatiboaren efektibilitatea eta segurtasuna linfoma, buruko eta lepoko minbizia eta biriketako kartzinoma duten pazienteenan.

**Egileak:** López de Argumedo M, Clemente L, Aguilar D.

**Gako-hitzak:** erradioterapia adaptatiboa, linfoma, buruko minbizia, lepoko minbizia, biriketako kartzinoma.

**Data:** 2025.

**Orrialde kopurua:** 128.

**Erreferentziak:** 52.

**Hizkuntza:** gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

## Sarrera

Erradioterapia tratamendu onkologikoaren funtsezko estrategietako bat da, bereziki buruko eta lepoko minbizieta, biriketakoetan eta linfo-metan, zeinek minbiziaren karga globalaren ehuneko esanguratsua osatzen baitute. Erradioterapia adaptatiboak tratamendu-planak doitzen ditu, tratamenduan zehar aldaketa anatomikoetara eta tumorearen aldaketetara egokitzeko. Erradioterapia adaptatibo hori alternatiba esperantzagarri gisa sortu da erradioterapia konbentzionalaren aurrean.

Erradioterapia adaptatiboa ezartzeak dosien banaketa optimizatu lezake, tumorearen kontrola maximizatu eta osasun oneko ehunetan eragindako ondorio kaltegarriak minimizatzu, eta horrek hobekuntzak ekarriko lituzke bai efektibilitatean bai segurtasunean. Hala ere, ez daude erabat ezarrita erradioterapia adaptatiboak emaitza kliniko garrantzitsuen gainean dituen benetako onurak, hala nola honako hauen gaineko onurak: biziraupen globala, erreurrentzien murrizketa, lotutako toxikotasuna eta pazientearen bizi-kalitatea. Gainera, karga ekonomiko eta logistiko handiko teknika da, eta, beraz, funtsezkoa da erradioterapia adaptatiboak dituen eraginkortasuna, efektibilitatea eta segurtasuna erradioterapia konbentzionalak dituenekin alderatzea, eskura dagoen ebidentziarik onena emateko, ezagutza-arrakalak identifikatzeko eta erabaki klinikoak eta osasun-politikakoak gidatzeko.

## **Helburuak**

Erradioterapia adaptatiboak linfomaren, buruko eta lepoko minbiziaren eta biriketako minbiziaren tratamenduan dituen eraginkortasuna, efektibilitatea eta segurtasuna ebaluatzea, erradioterapia konbentzionalarekin alderatuta.

## **Metodologia**

Ebaluazio-azterketa honetan, berrikuspen sistematiko bat egin zen, «Teknologia sanitarioak ebaluatzen txosten azkarra egiteko eta egoki-tzeko gida» deskribatutako metodologia erabiliz, zeina RedETS sarearen prozesu metodologikoaren lerroaren barruan garatu baitzen. Honako database hauek kontsultatu ziren: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Medline (Pubmed), Embase, PsycINFO, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), The Campbell Collaboration online library, Joanna Briggs Institute Database of Systematic Reviews and Implementation Reports Evidence for Policy & Practice Information (EPPI) Centre Evidence Library, The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL).

**Analisi ekonomikoa:** BAI 

**Adituen iritzia:** BAI 

## **Emaitzak eta eztabaida**

Aurkikuntzek nabamentzen dutenez, buruko eta lepoko minbizia duten pazienteengan erabilitako erradioterapia adaptatiboak alderdi batzuk hobetzeko ahalmena du erradioterapia konbentzionalarekin alderatuta, bereziki honako hauek: gaixotasunaren kontrol lokal-erregionala, azaleko toxikotasun akutuaren murrizketa, eta, epe luzera, bizi-kalitatea hobetzeko aukera.

Biriketako minbizia duten pazienteen kasuan, erradioterapia adaptatiboak abantaila esanguratsuak eskaintzen ditu erradioterapia konbentzionalarekin alderatuta, honako hauei dagokienez: biziraupen globala zelula ezkatatsuen kartzinoma duten pazienteengan, eta pneumonitis larria eta hilgarria murriztea (3.-5. graduak eta 5. gradua). Hala ere, pneumonitis arinaren kasuan (1.-2. graduak) ez dago diferentzia sendorik. Gaur egunera arte egin diren azterketak atzera begirako kohorte-azterketak dira, eta hautatze-alborapenak egon daitezke; beraz, ebidentziaren sendotasuna ez dago bermatuta, eta, horregatik, emaitza horiek konfiantza mugatua ematen dute.

Linfoma duten pazienteengan erabilitako erradioterapia adaptatiboari dagokionez, ez da ebidentziarik aurkitu erradioterapia adaptatiboak dituen efektibilitatea eta segurtasuna erradioterapia konbentzionalak dituenekin alderatzeko.

# Structured summary

**Title:** Effectiveness and safety of adaptive radiation therapy in patients with lymphoma, head and neck cancer or lung carcinoma.

**Authors:** López de Argumedo M, Clemente L, Aguilar D.

**Keyword:** adaptive radiation therapy, lymphoma, head cancer, neck cancer, lung carcinoma.

**Date:** 2025.

**Number of pages:** 128.

**Number of references:** 52.

**Languages:** Spanish with abstract in Spanish, Basque and English.

## Introduction

Radiation therapy is the key strategy for the treatment of cancer, in particular, head and neck cancer, lung cancer and lymphoma, which account for a significant percentage of the overall cancer burden. Adaptive radiation therapy (ART), in which treatment plans are adapted to consider any changes in anatomy or the tumour during the course of the therapy, has emerged as a promising alternative to conventional radiotherapy.

The use of ART could optimise dose distribution, maximise tumour control and minimise adverse effects in healthy tissue, resulting in improvements in both effectiveness and safety. Nonetheless, the real benefits of ART for key clinical outcomes, such as increases in overall survival, reductions in recurrence and toxicity, and improvements in patient quality of life have yet to be clearly established. Further, this technique has economic and logistic implications, and it is therefore vital to conduct an evaluation of the efficacy, effectiveness and safety of ART compared to conventional radiotherapy to gather the best available evidence, identify knowledge gaps and guide clinical and healthcare policy decision-making.

## Objetives

To assess the efficacy, effectiveness and safety of ART for the treatment of head and neck cancer, lung cancer and lymphoma compared to conventional radiation therapy.

## **Methodology**

A systematic review of the literature was performed using the methods described in the «Guideline for the elaboration and adaptation of rapid health technology assessment reports», developed in the methodological process framework of the Spanish Network of Agencies for Assessing National Health System Technologies (RedETS). The following databases were consulted: the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Medline (PubMed), Embase, PsycINFO, the database of scientific health information from Latin America and the Caribbean countries (LILACS), the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Campbell Collaboration online library, the Joanna Briggs Institute Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, the Evidence for Policy & Practice Information (EPPI) Centre Evidence Library, and the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL).

**Economic assessment:** YES **NO**

**Expert opinion:** YES **NO**

## **Results and discussion**

The evidence found indicates that ART in patients with head and neck cancer has the potential to improve on some aspects of conventional radiotherapy, especially regarding strengthening local and regional control of the disease, reducing acute skin toxicity and possibly enhancing quality of life in the long term.

In lung cancer, ART seems to offer significant advantages compared to conventional radiotherapy in terms of improvements in overall survival in patients with squamous cell carcinoma and reductions in rates of severe and fatal pneumonitis (grades 3-5 and grade 5, respectively), while differences do not reach significance for mild pneumonitis (grade 1-2). Nonetheless, research to date is based on retrospective cohort studies, with potential selection bias, meaning that the evidence is not robust and limited confidence should be placed in these results.

Regarding ART in patients with lymphoma, no evidence was found comparing its effectiveness and safety with those of conventional radiotherapy.

# 1. Introducción

## 1.1. Descripción de la tecnología

La radioterapia adaptativa (RTA) es una técnica avanzada de tratamiento oncológico que ajusta la planificación y la administración de la radioterapia de forma dinámica para cada sesión. A diferencia de la radioterapia convencional (RTC), que se basa en un plan único diseñado al inicio del tratamiento, la RTA evalúa y adapta el tratamiento a las variaciones diarias en la posición y el volumen del tumor, así como a los cambios en la anatomía del/de la paciente, como la presencia de inflamación, pérdida de peso o movimientos orgánicos internos. El objetivo de la radioterapia radical es obtener la máxima probabilidad de control tumoral con el mínimo daño al tejido sano, procurando que los tejidos sanos reciban la dosis absorbida más baja posible. Tradicionalmente, se ha impartido la dosis absorbida de forma fraccionada para maximizar la diferencia entre control tumoral y daño a tejido sano (1).

La RTA incluye diversos componentes y etapas durante el proceso terapéutico:

- Adquisición de imágenes dinámicas: antes de cada sesión, se obtienen imágenes de alta resolución del/de la paciente mediante resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC). Estas imágenes permiten evaluar los cambios anatómicos diarios y determinar la posición exacta del tumor y de los órganos circundantes (2).
- Análisis y replanificación del tratamiento: con el uso de software avanzado y algoritmos de inteligencia artificial (IA), las imágenes obtenidas son procesadas para ajustar el plan de radioterapia al estado actual del/de la paciente. Este ajuste incluye cambios en la dosis de radiación y la configuración del haz para optimizar el tratamiento y minimizar la exposición de tejidos sanos (1, 3).
- Administración precisa de la dosis: la radiación se administra con una precisión submilimétrica gracias a las capacidades del sistema para seguir el movimiento del tumor. Esto es especialmente relevante en tumores móviles, como los de pulmón o abdomen, donde los movimientos respiratorios pueden alterar la posición del objetivo durante la sesión (1, 3).

Según el momento en que se realizan estos ajustes, la RTA se clasifica en tres modalidades: *off-line*, *on-line* y en tiempo real (1).

La modalidad *off-line* se basa en la obtención de imágenes en días diferentes a las sesiones de tratamiento. Estas imágenes se analizan para identificar cambios como el crecimiento o reducción del tumor, o modificaciones en los órganos cercanos. A partir de estos datos, se replanifica el tratamiento para aplicarlo en las siguientes sesiones. Si bien este enfoque permite realizar ajustes periódicos sin interferir con el tiempo de cada sesión, no responde a los cambios que pueden ocurrir dentro de una misma sesión.

Por su parte, la RTA *on-line* introduce un nivel adicional de personalización. En este caso, se obtienen imágenes justo antes de cada sesión de radioterapia, lo que permite al equipo adaptar el plan de tratamiento en función de los cambios observados. Este nuevo plan se implementa en la misma sesión, logrando una mayor precisión en comparación con el enfoque *off-line*, aumentando la duración de cada sesión.

Finalmente, la RTA en tiempo real representa la tecnología más avanzada en esta área. Este enfoque utiliza sistemas de imagen integrados, como RM o TC, para monitorizar al/a la paciente continuamente durante la sesión de tratamiento. De esta forma, se detectan y corrigen automáticamente cambios instantáneos, como movimientos del tumor o de órganos cercanos, asegurando que la radiación se mantenga dirigida al tumor en todo momento. Este nivel de precisión es especialmente útil para abordar desafíos como el movimiento respiratorio o cambios en la posición del/de la paciente, aunque requiere equipos sofisticados y personal altamente especializado.

En cuanto a la aplicación de la RTA en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello (CCC), dado que los cambios ocurren de forma gradual, es esperable que las estrategias de adaptación sean *off-line*.

## 1.2. Descripción de la patología

### 1.2.1. Linfoma

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan al sistema linfático. Estas enfermedades se originan en los linfocitos y se caracterizan por la proliferación anormal de estas células, que pueden acumularse en los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea y otros órganos (2).

Existen dos tipos principales de linfomas (3):

1. Linfoma Hodgkin (LH): representa aproximadamente el 10-15 % de los casos y se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg en los tejidos afectados. Es más frecuente en personas adultas jóvenes y tiene una alta tasa de curación con tratamientos modernos.
2. Linfomas no Hodgkin (LNH): constituyen el 85-90 % de los casos y comprenden un grupo diverso de subtipos, que varían en comportamiento clínico, pronóstico y respuesta al tratamiento. Incluyen linfomas de crecimiento lento o indolentes y agresivos, como el linfoma difuso de células B grandes.

Según datos de 2020 en España, los linfomas representan una parte significativa de la carga oncológica. La prevalencia para el LH fue de 69,9 casos por 100 000 hombres y 52,8 casos por 100 000 mujeres, y para el LNH de 224,4 casos por 100 000 hombres y 199,3 casos por 100 000 mujeres. La incidencia anual estimada para 2024 es de 12 379 casos nuevos (1673 LH y 10 706 LNH), lo que los posiciona como los cánceres hematológicos más frecuentes. Aunque los avances terapéuticos han mejorado notablemente la supervivencia, los linfomas siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. El impacto económico también es considerable, debido a los costes asociados con diagnósticos avanzados, terapias innovadoras como los anticuerpos monoclonales o CAR-T, y el manejo de complicaciones (4, 5).

### 1.2.2. Cáncer de cabeza y cuello

El CCC incluye un grupo heterogéneo de tumores malignos localizados en los senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca), lengua y glándulas salivares. Dentro de esta clasificación se excluyen los tumores de la piel, cerebrales y tiroideos (6).

En 2020 la prevalencia de cáncer de cavidad oral y faringe fue de 173,3 casos por 100 000 hombres y de 77,8 casos por 100 000 mujeres (7). Se puede considerar un tipo de tumor infrecuente, ya que representa un 5 % de todos los tumores. Existen algunas variaciones en cuanto a su frecuencia en distintas áreas geográficas, pero en Europa la localización más frecuente es la laringe, seguido de la orofaringe, cavidad oral y nasofaringe. En España, se espera que para 2024 se diagnostiquen alrededor de 1000 ca-

sos nuevos de CCC, lo que lo convierte en el séptimo cáncer más frecuente en el país (8). El aumento en la incidencia se debe principalmente al consumo de tabaco y alcohol, aunque también se ha relacionado el virus del papiloma humano (VPH) con una proporción significativa de casos, especialmente en el cáncer de orofaringe.

El CCC es un tumor predominantemente masculino. Su distribución por sexos en España es de 10 a 1 para el varón, aunque en los últimos años debido al aumento del hábito tabáquico en la mujer este cociente se está viendo modificado. La edad media de aparición es por encima de los 50 años, aunque los tumores de nasofaringe y glándulas salivares pueden aparecer antes (9).

### 1.2.3. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer a nivel mundial y constituye el segundo tumor más diagnosticado en España.

Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón, clasificados según la histología:

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): representa aproximadamente el 85 % de los casos e incluye subtipos como el adenocarcinoma (AC), el carcinoma de células escamosas (CCE) y el carcinoma de células grandes.
- Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP): constituye el 15 % restante y se caracteriza por un crecimiento rápido, una mayor agresividad y una peor respuesta a los tratamientos a largo plazo (8).

En España, se estima que cada año se diagnostican más de 30 000 casos nuevos de cáncer de pulmón, con una incidencia significativamente mayor en hombres, aunque en las últimas décadas se ha observado un incremento preocupante en mujeres debido al aumento del consumo de tabaco. La prevalencia en España fue en 2020 de 154,8 casos por 100 000 hombres y 69,9 casos por 100 000 mujeres (10). Este tumor representa la principal causa de muerte por cáncer, con más de 22 000 fallecimientos anuales (8), lo que equivale a aproximadamente el 20 % de todas las muertes por cáncer (9).

El impacto económico y social del cáncer de pulmón es considerable, dada la alta prevalencia de estadios avanzados al diagnóstico, los costes

asociados con terapias de precisión (inmunoterapia y tratamientos dirigidos), y el manejo de complicaciones derivadas de la enfermedad (10).

Los avances terapéuticos recientes han mejorado las tasas de supervivencia, especialmente en subgrupos con alteraciones genéticas específicas tratables con fármacos dirigidos. Sin embargo, el pronóstico general sigue siendo desfavorable en comparación con otros tipos de cáncer, destacando la necesidad de estrategias integrales de manejo que combinen prevención, diagnóstico precoz y acceso equitativo a tratamientos innovadores (11, 12).

## 2. Justificación

La radioterapia es una de las estrategias fundamentales en el tratamiento oncológico, especialmente en linfomas, cánceres como los de CCC y pulmón, que representan un porcentaje significativo de la carga global de cáncer. La RTA, que ajusta los planes de tratamiento para adaptarse a cambios anatómicos y del tumor durante el curso del tratamiento, ha surgido como una alternativa prometedora frente a la RTC.

La implementación de la RTA podría optimizar la distribución de dosis, maximizar el control tumoral y minimizar los efectos adversos en tejidos sanos, lo que resultaría en mejoras tanto en la efectividad como en la seguridad. Sin embargo, los beneficios reales de la RTA sobre los desenlaces clínicos relevantes, como la supervivencia global (SG), la reducción de recurrencias, la toxicidad asociada y la calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) del/de la paciente, no están completamente establecidos.

Además, considerando la alta carga económica y logística asociada a la RTA, es esencial disponer de evidencia robusta que respalde su implementación generalizada. Una evaluación que compare la eficacia, efectividad y seguridad de la RTA frente a la RTC es crucial para proporcionar una síntesis de la evidencia actual, identificar brechas de conocimiento y guiar decisiones clínicas y de política sanitaria. Este enfoque permite alinear las estrategias terapéuticas con las prioridades de los/las pacientes y optimizar el uso de recursos en el manejo del cáncer.

# **3. Alcance y objetivos**

## **3.1. Alcance**

El objetivo de este informe es proporcionar información relevante sobre las ventajas e inconvenientes que ofrece la RTA en el tratamiento del linfoma, CCC y cáncer de pulmón frente a la RTC.

Este informe está dirigido tanto a especialistas en Oncología Médica y Oncología Radioterápica como a personal de gestión de centros hospitalarios terciarios y del ámbito sanitario en general.

## **3.2. Objetivos**

- Identificar, sintetizar y analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, la efectividad (resultados terapéuticos) y la seguridad de la RTA en el tratamiento del linfoma, CCC y cáncer de pulmón comparado con la RTC.
- Identificar a los/las pacientes que más se podrían beneficiar del uso de la RTA.
- Informar al Sistema Nacional de Salud (SNS) de la utilidad clínica y uso de la RTA sobre la base de la mejor evidencia existente.

# 4. Metodología

Este informe de evaluación se ha realizado siguiendo la metodología descrita en la «Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias», desarrollada dentro de la línea de procesos metodológicos de la RedETS (13).

## 4.1. Preguntas de investigación

Los objetivos planteados se expresan en las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la eficacia/efectividad de la RTA en pacientes con linfoma, CCC y carcinoma de pulmón con respecto a la RTC?
2. ¿Cómo afecta el uso de la RTA sobre la aparición de efectos adversos en comparación con la RTC?

Como paso previo a la búsqueda de la evidencia científica y con el fin de facilitar la definición de la estrategia de búsqueda, se estructuraron las preguntas de investigación en el formato PICOd (Población, Intervención, Comparador, Outcomes/Resultados y Diseño de los estudios a incluir) (tabla 1).

**Tabla 1.** Preguntas de investigación en formato PICOd

Descripción	Alcance
Población	<p>Pacientes de todas las edades con:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Linfoma (linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin).</li><li>• Cáncer de cabeza o cuello, incluyendo:<ul style="list-style-type: none"><li>— senos paranasales,</li><li>— nasofaringe,</li><li>— orofaringe (amígdala, paladar blando o base de lengua),</li><li>— hipofaringe,</li><li>— laringe,</li><li>— cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca), lengua</li><li>— glándulas salivares.</li></ul></li><li>• Cáncer de pulmón (de células no pequeñas y de células pequeñas o microcítico).</li></ul>

<b>Descripción</b>	<b>Alcance</b>
<b>Intervención</b>	Radioterapia adaptativa (RTA).
<b>Comparación</b>	Tratamientos radioterápicos utilizados habitualmente para el tratamiento de estas patologías.
<b>Resultados</b>	<p><b>Eficacia/Efectividad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad/supervivencia.</li> <li>• Remisión tumoral parcial o total.</li> <li>• Calidad de vida.</li> </ul> <p><b>Seguridad/Toxicidad:</b></p> <p>Efectos adversos agudos: fatiga, náuseas, diarrea, lesiones cutáneas en la zona radiada, boca seca (xerostomía), problemas dentales, dolor local por mucositis, sangrado de las encías, infecciones de la boca, cambios en el gusto y en el olfato, cambios en la voz,</p> <p>Efectos adversos a largo plazo: afectación de la función pulmonar, tiroidea, cardiaca, cerebral, alteración de la fertilidad, retraso del crecimiento en la infancia, retrasos en la cicatrización de las manipulaciones dentarias, rigidez mandibular.</p>
<b>Diseño de estudios</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) (con o sin metaanálisis (MA)), ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), estudios observacionales controlados (prospectivos y retrospectivos).

## 4.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

El proceso de búsqueda bibliográfica se realizó en dos fases: 1) en una primera fase se identificaron estudios secundarios como RS e informes de ETS susceptibles de ser actualizadas y/o adaptadas al contexto del SNS; 2) en una segunda etapa, la búsqueda se orientó a la localización de estudios originales primarios, incluyendo ECAs y estudios observacionales prospectivos y retrospectivos.

Para la fase de búsqueda bibliográfica se siguió la metodología propuesta por Epistemonikos (14, 15).

Las bases de datos biomédicas consultadas fueron las siguientes:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).
- Medline (Pubmed).
- Embase.
- The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL).

- PsycINFO.
- Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).
- The Campbell Collaboration online library.
- Joanna Briggs Institute Database of Systematic Reviews and Implementation Reports.
- Evidence for Policy & Practice Information (EPPI) Centre Evidence Library.

Este proceso se completó mediante una búsqueda en otras bases de datos como Web of Science o Scopus, y se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas. Además, se consultaron manualmente las referencias de los estudios considerados más relevantes.

La estrategia de búsqueda incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: adaptative [Title/Abstract] AND «Radiotherapy»[Mesh], «Neoplasms»[Mesh].

Periodo temporal: 12 años.

Se establecieron alertas mensuales en las bases de datos principales (Medline y Embase), con el objetivo de identificar documentos que se publicasen hasta la edición de este documento.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo las estructuras detalladas que se pueden consultar en el Anexo I. Los resultados de las búsquedas se describen en el Anexo II.

## Criterios de inclusión y exclusión

De forma previa al comienzo del proceso de selección se definieron los criterios de selección. Los criterios de inclusión/exclusión aplicados para la selección de las referencias bibliográficas se detallan en la tabla 2.

**Tabla 2.** Criterios de selección de los estudios

Aspecto considerado	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<b>Tipos de estudios</b>	Guías de práctica clínica (GPCs), informes de ETS, RS (con o sin MA), ECAs, estudios observacionales controlados prospectivos y retrospectivos.	Estudios no controlados. Revisiones narrativas, editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos.
<b>Características de los/as pacientes</b>	Pacientes de todas las edades. Pacientes con neoplasia de cabeza y cuello, pulmón o linfoma en cualquier estadio de la enfermedad.	Estudios que analizan diferentes patologías pero que no aportan información de forma independiente para las patologías de interés. Estudios en animales. Modelos matemáticos.
<b>Intervención</b>	RTA.	
<b>Comparación</b>	Otros tratamientos de radioterapia habituales en el SNS.	Tratamientos de radioterapia no aplicados de forma habitual en el SNS en 2024.
<b>Variables de resultado</b>	<b>Eficacia/Efectividad:</b> Mortalidad/supervivencia, remisión tumoral parcial o total, QoL. <b>Seguridad/Toxicidad:</b> <i>Efectos adversos agudos:</i> fatiga, náuseas, diarrea, lesiones cutáneas en la zona radiada, boca seca (xerostomía), problemas dentales, mucositis, sangrado de las encías, infecciones de la boca, rigidez mandibular, cambios en el gusto y en el olfato, cambios en la voz. <i>Efectos adversos a largo plazo:</i> afectación de la función pulmonar, tiroidea, cardiaca, cerebral, alteración de la fertilidad, retraso del crecimiento en la infancia, retrasos en la cicatrización de las manipulaciones dentarias.	Variables relativas a la dosimetría o volumetría.
<b>Idioma</b>	Estudios publicados en inglés o español.	Estudios publicados en otros idiomas.
<b>Límite temporal</b>	Desde enero de 2013 hasta diciembre de 2024.	
<b>Perspectiva</b>	Uso hospitalario.	

## 4.3. Proceso de selección de los estudios

Las referencias identificadas mediante la búsqueda bibliográficas se volcaron a la aplicación de gestión de referencias Rayyan para realizar el proceso de selección (16).

La selección de estudios se llevó a cabo por dos revisores/as de forma independiente, simultánea y con cegamiento. El proceso constó de dos etapas: en primer lugar, se realizó un cribado de referencias a partir de la lectura de los títulos y resúmenes obtenidos en la búsqueda de literatura. Posteriormente se valoraron mediante lectura a texto completo aquellos estudios considerados como potencialmente relevantes. Los estudios fueron clasificados como «incluidos» o «excluidos» a partir de los criterios de selección establecidos, dejando constancia del criterio aplicado en cada caso. Las dudas o discrepancias se resolvieron mediante valoración independiente de una tercera persona revisora.

## 4.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Se evaluó la calidad o riesgo de sesgo de los estudios seleccionados aplicando los criterios propuestos por la herramienta Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0) (17).

## 4.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Para llevar a cabo la extracción y síntesis de la información de los estudios incluidos se siguió una metodología sistemática en la que una persona extrae la información relevante y una segunda comprobó su exactitud. Se emplearon los formularios de extracción específicos propuestos por la herramienta FLC 3.0 (17) que incluyen información general y específica de cada estudio, así como las variables y resultados más relevantes.

Las tablas de síntesis se clasificaron en función de la patología analizada.

## 4.6. Análisis y síntesis de la evidencia

La evidencia se analizó mediante análisis cualitativo y en los casos en los que fue técnicamente posible se realizó un análisis cuantitativo mediante MA.

## **4.7. Participación de pacientes en la elaboración del informe**

La participación de pacientes en este estudio de evaluación se ajustó al «Algoritmo para la toma de decisiones sobre la participación de pacientes en informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias» (18). Para ello, se contactó con las personas coordinadoras de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) de su sede en Bizkaia que solicitaron la colaboración de varios/as pacientes y cuatro de ellos/ellas aceptaron participar. Un/a paciente revisó el protocolo del estudio y otros/as tres fueron contactados/as para participar en el proceso de priorización de las variables de resultado, aunque únicamente un/una paciente aportó información.

## **4.8. Revisión interna/externa**

El informe fue sometido a un proceso de revisión interna, en el cual participaron todos/as los/las autores/as. Además, se realizó una revisión externa a cargo de dos facultativos/as especialistas en Oncología Radioterápica.

Antes de su participación en el proceso de revisión, tanto las personas del equipo elaborador como las personas participantes en la revisión externa completaron un documento de declaración de posibles conflictos de intereses con el fin de garantizar la imparcialidad en la evaluación del informe.

# 5. Resultados

## 5.1. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

### 5.1.1. Resultados de la búsqueda de RS e informes de ETS

#### Linfoma

La búsqueda electrónica de la literatura permitió identificar un total de 48 referencias. Tras la lectura inicial del título y la evaluación detallada del resumen, no se identificó ninguna RS ni informe de ETS que cumpliese los criterios de selección.

#### Cáncer de cabeza y cuello

Se identificaron 196 referencias que fueron analizadas en una primera fase por título/resumen. En esta fase se excluyeron 172 referencias y 24 fueron analizadas mediante su lectura a texto completo.

Inicialmente se incluyó la RS publicada por Lindegaard *et al.* (2023) (19), aunque finalmente el equipo elaborador decidió excluirla por no incluir la valoración de la calidad de los estudios y limitarse a estudios prospectivos.

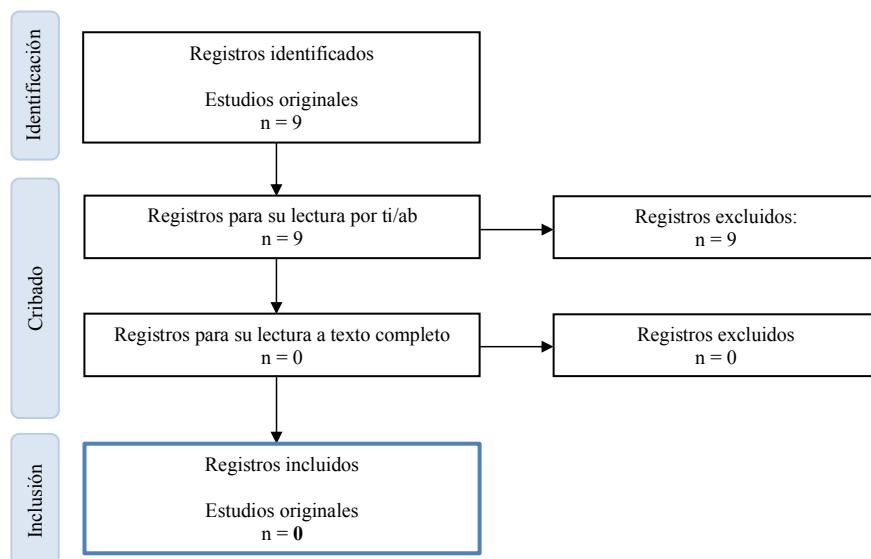
#### Cáncer de pulmón

La búsqueda electrónica de la literatura permitió identificar un total de 251 referencias. Tras la lectura inicial del título y la evaluación detallada del resumen, no se identificó ninguna RS ni informe de ETS que cumpliese los criterios de selección.

### 5.1.2. Resultados de la búsqueda y selección de estudios científicos primarios

#### Linfoma

La búsqueda electrónica de la literatura en las principales fuentes de evidencia científica permitió identificar un total de nueve referencias. Tras la lectura inicial del título y la evaluación detallada del resumen, se excluyeron todas ellas por no cumplir los criterios de selección (Figura 1).

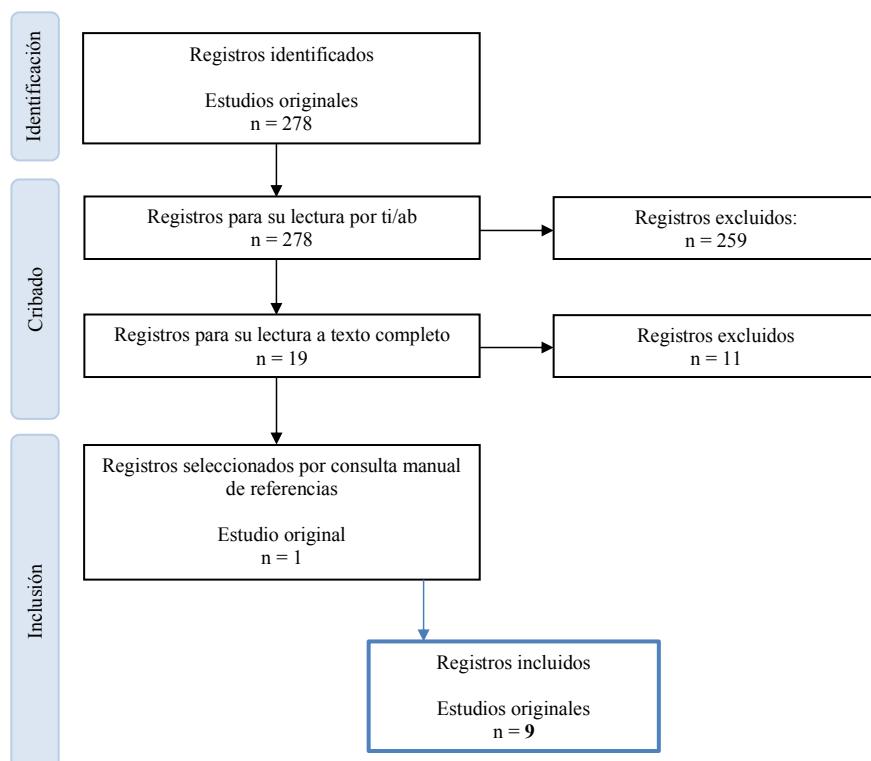


**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA 2020 para estudios originales sobre linfoma

#### Cáncer de cabeza y cuello

La búsqueda electrónica de la literatura en las principales fuentes de evidencia científica permitió identificar un total de 278 referencias. Tras la lectura inicial del título y la evaluación detallada del resumen, se excluyeron 259 referencias. En la fase de selección a texto completo se excluyeron 11 referencias (tres por el tipo de publicación (20-22), tres estudios no finalizados (23-25), tres por el tipo de variables de resultados analizadas (26-28), uno por ser un duplicado de un estudio eliminado porque no había sido finalizado (25) y un último estudio que no pudo ser localizado (29)).

Por último, se añadió otra referencia a los estudios seleccionados que fue identificada a partir de la búsqueda manual de referencias por lo que finalmente se incluyeron nueve estudios en la fase de análisis de la evidencia (Figura 2).

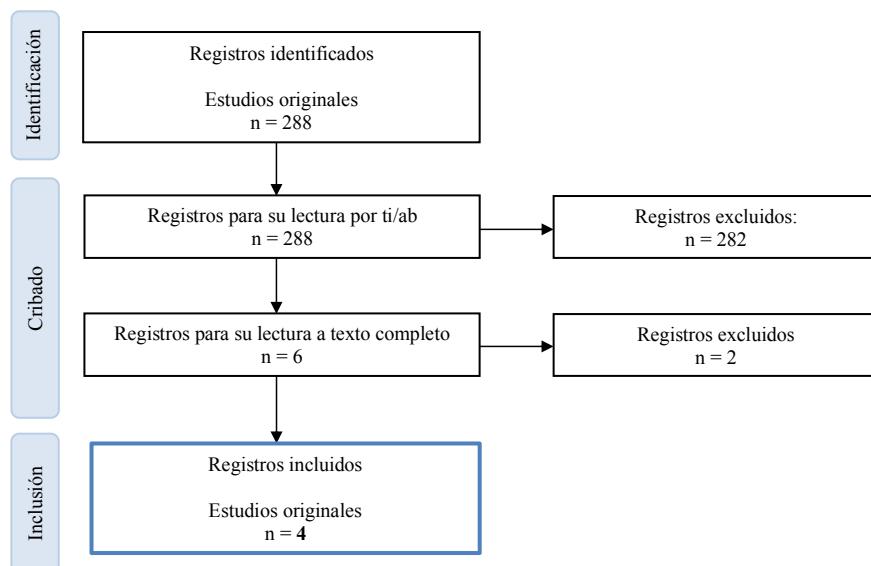


**Figura 2.** Diagrama de flujo PRISMA 2020 para estudios originales sobre CCC (30)

## Cáncer de pulmón

La búsqueda electrónica de la literatura en las principales fuentes de evidencia científica permitió identificar un total de 288 referencias. Tras la lectura inicial del título y la evaluación detallada del resumen, se excluyeron 282 referencias. Posteriormente, se excluyeron dos referencias en la evaluación final del documento completo, una de ellas por el tipo diseño de estudio (estudio no controlado) (31) otro por el tipo de publicación (32).

De la evaluación de los documentos completos, se seleccionaron 4 estudios para su inclusión en la síntesis final de la evidencia (Figura 3).



**Figura 3.** Diagrama de flujo PRISMA 2020 para estudios originales sobre cáncer de pulmón (30)

## 5.2. Descripción de la evidencia científica

Todos los datos incluidos en este informe están relacionados con la RTA *off-line*, dado la RTA *on-line* actualmente se encuentra en una fase de implantación incipiente en pocos centros, y la RTA en tiempo real aún no se aplica para su uso clínico.

### 5.2.1. Descripción de la evidencia en linfoma

No se ha encontrado evidencia comparativa de la efectividad y seguridad de la RTA frente a RTC en pacientes con linfoma.

## 5.2.2. Descripción de la evidencia en cáncer de cabeza y cuello

Nueve estudios compararon la eficacia, efectividad y/o seguridad de la RTA frente a la radioterapia no adaptada en pacientes con CCC: Yang *et al.* (2013) (33), Chen *et al.* (2014) (34), Chen *et al.* (2017) (35), Luo *et al.* (2017) (36), Maheshwari *et al.* (2020) (37), Charterjee *et al.* (2022) (38), Zhou *et al.* (2022) (39), Castelli *et al.* (2023) (40) y Uchinami *et al.* (2023) (41).

Estos estudios incluyeron un total de 1384 pacientes (612 recibieron tratamiento con RTA y 772 con RTC).

Un tratamiento concomitante o adyuvante con quimioterapia fue administrado en ocho de los nueve estudios, mientras que en uno de los estudios solo se administró radioterapia. Cuatro estudios especificaron la intención curativa del tratamiento, mientras que el resto no aportó información al respecto.

Dos estudios son ensayos clínicos, tres son estudios de cohortes prospectivos y los cuatro restantes son estudios de cohortes retrospectivos.

La calidad de los estudios se consideró alta en cuatro estudios, media en dos y baja en el resto. Las características que determinaron esta estimación se especifican en el Anexo III.

Cinco estudios incluyeron pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello y otros cuatro especificaron su localización en nasofaringe, siendo el estadio muy heterogéneo entre los estudios.

## 5.2.3. Descripción de la evidencia en cáncer de pulmón

Cuatro estudios observacionales que incluyeron 991 pacientes compararon la RTA (491 pacientes) frente a la RTC (500 pacientes): Möller *et al.* (2022) (42), Tvuillum *et al.* (2023) (43), Mushonga *et al.* (2023) (44) y Portal *et al.* (2024) (45).

Los/as pacientes incluidos/as presentaban CPCNP localmente avanzado (estadio III) en todos los estudios, aunque tres de ellos también incluyeron pacientes con tumores localizados estadios I-II, cuando la localización del tumor no permitía realizar radioterapia estereotáctica (SBRT) o estadio IV si presentaban enfermedad oligometastásica.

Los/as pacientes recibieron quimioterapia concomitante en tres estudios. El estudio de Mushonga *et al.* (2023) (44), en el que la radioterapia fue de tipo radical, no incluyó quimioterapia.

Todos fueron estudios observacionales de cohortes retrospectivos.

La calidad de los estudios fue de nivel medio en tres de ellos y de nivel bajo para el otro estudio. En el Anexo III se exponen los criterios aplicados para determinar la calidad de los mismos. En el Anexo IV se describen las principales características de los estudios analizados.

## 5.3. Resultados sobre la efectividad y seguridad

### 5.3.1. Efectividad y seguridad de la radioterapia adaptativa en pacientes con linfoma

No se ha encontrado evidencia que compare la eficacia, efectividad o seguridad de la RTA frente a la RTC en pacientes con linfoma.

### 5.3.2. Efectividad y seguridad de la radioterapia adaptativa en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

#### 5.3.2.1. Resultados sobre supervivencia global en cáncer de cabeza y cuello

Siete estudios aportaron evidencia sobre SG (tabla 3): Yang *et al.* (2013) (33), Chen *et al.* (2014) (34), Chen *et al.* (2017) (35), Luo *et al.* (2017) (36), Zhou *et al.* (2022) (39), Castelli *et al.* (2023) (40) y Uchinami *et al.* (2023) (41).

**Tabla 3.** Resumen de resultados sobre SG en pacientes con CCC

Resumen de evidencia
<b>Yang et al. (2013) (33)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 2 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>RTA:</b> 89,8 %.</li> <li>— <b>No-RTA:</b> 82,2 %.</li> <li>— <b>p = 0,48</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.  <b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> aunque la SG a dos años es más alta en el grupo de RTA (89,8 % frente a 82,2 %), la diferencia no es estadísticamente significativa (<b>p = 0,48</b>).</p>
<b>Chen et al. (2014) (34)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 2 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>RTA:</b> 73 %.</li> <li>— <b>No-RTA:</b> 79 %.</li> <li>— <b>p = 0,55</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.  <b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> no se observa una diferencia significativa entre los dos grupos en términos de <b>SG</b> a los dos años. La diferencia es del 6 % y el valor de <b>p = 0,55</b> sugiere que cualquier diferencia observada podría ser debida al azar.</p>
<b>Chen et al. (2017) (35)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 2 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>RTA:</b> 83 %.</li> <li>— <b>No-RTA:</b> 85 %.</li> <li>— <b>p = 0,39</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.  <b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> no hay diferencias significativas entre los grupos (<b>p = 0,39</b>).</p>
<b>Luo et al. (2017) (36)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 5 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>RTA:</b> 72,6 %.</li> <li>— <b>No-RTA:</b> 69,0 %.</li> <li>— <b>HR 0,87</b> (IC 95 % [0,48-1,58]).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.  <b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> aunque el HR sugiere una ligera reducción en el riesgo de muerte para el grupo de RTA (un valor menor a 1 indica un beneficio potencial), la <b>diferencia no es significativa</b>, ya que el intervalo de confianza incluye el valor 1. Esto sugiere que el <b>beneficio de la RTA no es estadísticamente significativo</b> en términos de SG a cinco años.</p>

Resumen de evidencia
<b>Zhou et al. (2022) (39)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 8 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>RTA:</b> 60,9 % (IC 95 % [51,9-69,9 %]).</li> <li>– <b>No-RTA:</b> 59,4 % (IC 95 % [50,8-68,0 %]).</li> <li>– <b>p = 0,70</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.
<b>Calidad:</b> alta.
<b>Interpretación:</b> a largo plazo, la SG también es similar entre ambos grupos. La RTA no proporciona una ventaja significativa frente a la RTC en SG a ocho años ( <b>p = 0,70</b> ).
<b>Castelli et al. (2023) (40)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 2 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>RTA:</b> 86,2 % (IC 95 % [75,1-92,5 %]).</li> <li>– <b>No-RTA:</b> 76,9 % (IC 95 % [64,6-85,4 %]).</li> <li>– <b>p = 0,93</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Diseño:</b> ECA.
<b>Calidad:</b> alta.
<b>Interpretación:</b> no hay diferencias significativas entre los dos grupos ( <b>p &gt; 0,05</b> ).
<b>Uchinami et al. (2023) (41)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 5 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>RTA:</b> 80,7 % (IC 95 % [64,1-90,7 %]).</li> <li>– <b>No-RTA:</b> 80,8 % (IC 95 % [61,3-91,8 %]).</li> <li>– <b>p = 0,94</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.
<b>Calidad:</b> baja.
<b>Interpretación:</b> no hay una diferencia significativa en la <b>SG</b> a los cinco años entre RTA y no-RTA ( <b>p = 0,94</b> ).

## Conclusión:

- **Las diferencias son mínimas y no significativas:** en todos los estudios la **SG** no muestra diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados/as con **RTA** y aquellos/as tratados/as con **RTC (no-RTA)**. Las diferencias observadas en términos de SG son pequeñas y no alcanzan el umbral de significancia estadística ( $p < 0,05$ ).
- **Tendencia general:** aunque algunos estudios muestran unos resultados **a favor de la RTA** (por ejemplo, Yang *et al.* (2013) (33) y Luo *et al.* (2017) (36)), estas diferencias no son lo suficientemente consistentes ni robustas como para concluir que la RTA sea superior en términos de SG.

### 5.3.2.2. Resultados sobre supervivencia libre de recurrencia locorregional en cáncer de cabeza y cuello

Tres estudios aportaron información sobre supervivencia libre de recurrencia (SLR) locorregional (tabla 4): Luo *et al.* (2017) (36), Zhou *et al.* (2022) (39) y Uchinami *et al.* (2023) (41).

**Tabla 4.** Resumen de resultados sobre SLR locorregional en pacientes con CCC

Resumen de evidencia
<b>Luo et al. (2017) (36)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLR a 5 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 96,7 %.</li><li>— <b>No-RTA (IMRT):</b> 88,1 %.</li><li>— <b>HR = 0,24</b> [IC 95 % [0,07-0,90]].</li><li>— <b>p = 0,02 (diferencia significativa).</b></li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> el estudio muestra una tasa de SLR locorregional a cinco años mayor en el grupo RTA (96,7 % frente a 88,1 %), con una reducción significativa del riesgo de recurrencia locorregional (<math>HR = 0,24</math>, <math>p = 0,02</math>). <math>HR &lt; 1</math> indica un beneficio claro en términos de control locorregional para los/las pacientes tratados/as con RTA.</p>
<b>Zhou et al. (2022) (39)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLR a 8 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>TA:</b> 87,4 %.</li><li>— <b>No-RTA:</b> 75,6 %.</li><li>— <b>p = 0,03 (diferencia significativa).</b></li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> el grupo tratado con RTA muestra una tasa significativamente mayor de SLR locorregional a largo plazo (ocho años) en comparación con el grupo no-RTA (87,4 % frente a 75,6 %). El valor de <math>p = 0,03</math> también es estadísticamente significativo, lo que respalda la idea de que la RTA puede proporcionar un beneficio a largo plazo en términos de control locorregional del cáncer nasofaríngeo localmente avanzado. Este beneficio es consistente en el seguimiento más largo (ocho años), lo que sugiere que la RTA podría tener ventajas sostenidas en el tiempo.</p>
<b>Uchinami et al. (2023) (41)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLR a 5 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 85,3 % [IC 95 % [70,8-93,3]].</li><li>— <b>No-RTA:</b> 61,2 % [IC 95 % [41,7-77,8]].</li><li>— <b>p = 0,02 (diferencia significativa).</b></li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> el grupo tratado con <b>RTA</b> presenta una <b>SLR locorregional a cinco años mayor que el grupo no-RTA</b> (85,3 % frente a 61,2 %). El valor de <math>p = 0,02</math> indica que la diferencia es estadísticamente significativa, lo que sugiere que el uso de RTA mejora la SLR locorregional a cinco años en pacientes con cáncer nasofaríngeo localmente avanzado.</p>

## **Resumen de los resultados:**

- En los tres estudios incluidos se observan de forma consistente **diferencias significativas** a favor de **RTA** en SLR locorregional **a medio/largo plazo**.
- Dos estudios, Luo *et al.* (2017) (36) y Uchinami *et al.* (2023) (41), muestran una mejora significativa en SLR locorregional a cinco años, lo que indica que la RTA podría mejorar el control locorregional de la enfermedad a medio plazo.
- El estudio de Zhuo *et al.* (2022) (39) refuerza esta idea al incluir un seguimiento a ocho años, lo que sugiere que los beneficios de la RTA en el control locorregional pueden ser sostenidos a largo plazo.
- El HR = 0,24 (Luo *et al.*, 2017 (36)) sugiere que los/las pacientes tratados/as con RTA tienen un riesgo menor de recurrencia locorregional en comparación con los/las no tratados/as con RTA.
- Los tres estudios tienen un diseño retrospectivo con posible riesgo de sesgo de selección, por lo que las conclusiones deben de ser consideradas con cautela.

## **Conclusión:**

**La evidencia es consistente a favor de la RTA en SLR:** Los tres estudios proporcionan evidencia sobre el efecto positivo y significativo de la **RTA** en **SLR** locorregional en pacientes con CCC. Este beneficio se constata tanto a medio (cinco años) como a largo plazo (hasta ocho años).

### 5.3.2.3. Resultados sobre supervivencia libre de progresión en cáncer de cabeza y cuello

Tres estudios aportaron datos sobre supervivencia libre de progresión (SLP) (tabla 5): Chen *et al.* (2017) (35), Luo *et al.* (2017) (36) y Uchinami *et al.* (2023) (41).

**Tabla 5.** Resumen de resultados sobre SLP en pacientes con CCC

Resumen de evidencia
<b>Chen et al. (2017) (35)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLP a 2 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 75 %.</li><li>— <b>No-RTA:</b> 78 %.</li><li>— <b>p = 0,48</b> (sin diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo. <b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> la SLP a dos años en el grupo RTA fue un 3 % inferior a la del grupo no-RTA (75 % frente a 78 %). La diferencia no fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,48</math>).</p>
<b>Luo et al. (2017) (36)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLP a 5 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 77,5 %.</li><li>— <b>No-RTA (IMRT):</b> 65,4 %.</li><li>— <b>HR = 0,57,</b> (IC 95 % 0,30-1,07).</li><li>— <b>p = 0,07</b> (sin diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> el riesgo de progresión fue menor en el grupo RTA (<math>HR = 0,57</math>), sugiriendo una mayor SLP a cinco años. El resultado no fue estadísticamente significativo (<math>p = 0,07</math>).</p>
<b>Uchinami et al. (2023) (41)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLP a 5 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 81,3 % (IC 95 % [66,7-90,4]).</li><li>— <b>No-RTA:</b> 53,8 % (IC 95 % [35,0-71,6]).</li><li>— <b>p = 0,02</b> (diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> la SLP a cinco años en el grupo RTA fue un 27,5 % superior a la del grupo no-RTA (81,3 % frente a 53,8 %). La diferencia fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,02</math>).</p>

### **Posibles explicaciones para las discrepancias:**

- **Tamaño de la muestra:** los estudios tienen tamaños de muestra diferentes, lo que influye en la capacidad para detectar diferencias estadísticamente significativas.
- **Períodos de seguimiento:** los estudios de Luo *et al.* (2017) (36) y Uchinami *et al.* (2023) (41) miden SLP a cinco años, mientras que el estudio de Chen *et al.* (2017) (35) mide SLP a dos años. Las diferencias en el periodo de seguimiento podrían influir en los resultados, ya que algunas diferencias pueden volverse más evidentes o claras con el tiempo.
- **Sesgos de confusión:** en todos los estudios podría haber variables de confusión no controladas o no adecuadamente ajustadas. Algunos factores como el estadio del cáncer, el tipo de tumor o la respuesta al tratamiento podrían influir en los resultados.

### **Resumen de los hallazgos:**

- **Chen *et al.* (2017) (35):** no hay diferencias significativas en SLP a dos años entre los grupos RTA y no-RTA ( $p = 0,48$ ).
- **Luo *et al.* (2017) (36):** no hay diferencias significativas en SLP a cinco años entre los grupos RTA y no-RTA ( $p = 0,07$ ). Resultado favorable para el grupo RTA ( $HR = 0,57$ ). Buena calidad metodológica.
- **Uchinami *et al.* (2023) (41):** diferencias significativas en SLP a cinco años entre los grupos RTA y no-RTA ( $p = 0,02$ ), aunque la calidad metodológica es baja, lo que pone en duda la fiabilidad del hallazgo.

### **Conclusiones:**

Los resultados sobre SLP en pacientes con CCC no son concluyentes.

### 5.3.2.4. Resultados sobre supervivencia libre de metástasis en cáncer de cabeza y cuello

Tres estudios aportaron evidencia sobre supervivencia libre de metástasis (SLM) (tabla 6): Luo *et al.* (2017) (36), Zhou *et al.* (2022) (39) y Uchinami *et al.* (2023) (41).

**Tabla 6.** Resumen de resultados sobre SLM en CCC

Resumen evidencia
<b>Luo et al. (2017) (36)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLM a 5 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 78,8 %.</li><li>— <b>No-RTA (IMRT):</b> 69,4 %.</li><li>— <b>HR</b> = 0,68 (IC 95 % [0,34-1,37]).</li><li>— <b>p</b> = 0,28 (sin diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo. <b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> el riesgo de progresión fue menor en el grupo RTA (HR = 0,68), sugiriendo una mayor SLM a cinco años. El resultado no fue estadísticamente significativo (<math>p = 0,28</math>).</p>
<b>Zhou et al. (2022) (39)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLM a 8 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 82,3 % (IC 95 % [75,4-89,2 %]).</li><li>— <b>No-RTA:</b> 76,8 % (IC 95 % [69,0-84,6 %]).</li><li>— <b>p</b> = 0,38 (sin diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> mayor SLM a ocho años en el grupo RTA (82,3 % frente a 76,8 %). La diferencia no fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,38</math>).</p>
<b>Uchinami et al. (2023) (41)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SLM a 5 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 92,7 % (IC 95 % [79,6-97,6]).</li><li>— <b>No-RTA:</b> 84,6 % (IC 95 % [65,5-93,6]).</li><li>— <b>p</b> = 0,26 (sin diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> mayor SLM a cinco años en el grupo RTA (92,7 % frente a 84,6 %). La diferencia no fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,26</math>).</p>

## Conclusiones:

- En los tres estudios analizados la RTA mostró tasas de SLM superiores a las de la RTC. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los estudios. No hay evidencia robusta para concluir que la RTA ofrece una ventaja significativa sobre la RTC en términos de SLM.

### 5.3.2.5. Resultados sobre remisión completa y remisión parcial en cáncer de cabeza y cuello

Únicamente el estudio de Maheshwari *et al.* (2020) (37) aportó información sobre remisión completa (RC) y remisión parcial (RP) (tabla 7).

**Tabla 7.** Resumen de resultados sobre RC y RP en CCC

Resumen evidencia
<p><b>Maheshwari et al. (2020) (37)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>RC:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 44,8 %</li><li>— <b>No-RTA:</b> 33,3 %.</li><li>— <b>p = 0,26</b> (sin diferencia significativa).</li></ul></li><li>• <b>RP:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 39,7 %</li><li>— <b>No-RTA:</b> 42,8 %</li><li>— <b>p = 0,88</b> (sin diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> ECA. <b>Calidad:</b> media.</p> <p><b>Interpretación:</b> mayor RC en el grupo RTA (44,8 % frente a 33,3 %). La diferencia no fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,26</math>). Mayor RP en el grupo no-RTA (42,8 % frente a 39,7 %). La diferencia no fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,88</math>).</p>

## Consideraciones sobre el estudio:

- **Tamaño de la muestra:** el tamaño muestral es reducido con 60 pacientes repartidos/as entre ambos brazos (30 RTA y 30 no-RTA), lo que limita la potencia estadística y la capacidad para detectar diferencias significativas, especialmente si las diferencias entre los grupos son pequeñas. El tamaño reducido de la muestra podría explicar que las diferencias encontradas a favor de la RTA en RC no fueran estadísticamente significativas.

- **Calidad metodológica:** el estudio de Maheshwari *et al.* (2020) (37) incluye aleatorización y control en su diseño, aunque su calidad global es media.
- **Estadio avanzado de la enfermedad:** los/las pacientes incluidos/as en este estudio están en **estadio III-IV**. En estas etapas la respuesta al tratamiento puede ser menor, dificultando la RC con independencia de la modalidad de radioterapia utilizada.

**Resumen:**

- **Mayor RC en el grupo RTA:** la RC fue mayor en el grupo RTA (44,8 % frente a 33,3 %). La diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,23$ ).
- **Limitaciones del estudio:** el tamaño de muestra fue reducido y la calidad media del estudio pudo haber afectado la capacidad para detectar diferencias significativas en RC y RP.

**Conclusiones:**

No se puede concluir que la RTA sea superior en términos de RC o RP en comparación con la RTC.

### 5.3.2.6. Resultados sobre la calidad de vida en cáncer de cabeza y cuello

Dos estudios aportaron evidencia sobre la QoL: Yang *et al.* (2013) (33) y Chaterjee *et al.* (2022) (38)(tabla 8).

**Tabla 8.** Resumen de resultados sobre QoL en CCC

Resumen evidencia
<p><b>Yang et al. (2013) (33)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría significativa en la <b>QoL global EORTC QLQ-C30 (<math>p = 0,012</math>)</b>.</li> <li>• Escalas funcionales: mejora en <b>funcionamiento de rol (<math>p &lt; 0,0001</math>)</b> y <b>funcionamiento social</b> en el grupo RTA (<math>p &lt; 0,0001</math>).</li> <li>• Escalas de síntomas: mejora en <b>disnea (<math>p = 0,001</math>)</b>, <b>falta de apetito (<math>p = 0,010</math>)</b>, <b>estreñimiento (<math>p = 0,010</math>)</b> y <b>diarrea (<math>p = 0,010</math>)</b> en el grupo RTA.</li> <li>• Además, los/las pacientes tratados/as sin <b>RTA</b> reportaron <b>más complicaciones</b> y peores resultados en los parámetros de <b>hablar (<math>p &lt; 0,0001</math>)</b>, <b>contacto social (<math>p = 0,0001</math>)</b>, <b>dientes (<math>p = 0,031</math>)</b>, <b>boca seca (<math>p &lt; 0,0001</math>)</b>, <b>saliva pegajosa (<math>p = 0,015</math>)</b>, entre otros.</li> </ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.</p> <p><b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> este estudio prospectivo <b>de alta calidad</b> muestra que la <b>RTA</b> tiene un <b>impacto positivo</b> en la QoL, especialmente en <b>funcionamiento social y de rol</b>, lo que podría indicar que los/las pacientes se sienten <b>mejor integrados/as socialmente</b> y tienen menos síntomas debilitantes. Además, los/las pacientes tratados/as con <b>RTA</b> experimentaron <b>menos complicaciones</b> y una mejor QoL en términos de <b>disnea, apetito, estreñimiento y diarrea</b>.</p>
<p><b>Chaterjee et al. (2022) (38)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Medición basal:</b> no se encontraron diferencias significativas en QoL entre los grupos RTA y no-RTA.</li> <li>• <b>A los 3 meses:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La <b>QoL global</b> (medida por <b>XeQoL</b>) fue peor en el grupo RTA comparado con el grupo no-RTA (<b>2,3 vs. 1,2; <math>p = 0,002</math></b>). Esto sugiere que los/las pacientes que recibieron <b>RTA</b> experimentaron una <b>disminución de la QoL global</b> en el corto plazo superior a la de los que no la recibieron.</li> <li>– También se observaron diferencias estadísticamente significativas en dominios específicos como <b>dolor, psicología y función social</b>, con peores puntuaciones en pacientes tratados con <b>RTA</b>.</li> <li>– Los <b>resultados de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y HN35</b> reflejaron peor puntuación media en pacientes tratados con <b>RTA</b>, especialmente en dominios del área salud bucal: <b>hablar (19 vs. 35; <math>p = 0,015</math>)</b>, <b>comer en sociedad (23 vs. 50; <math>p = 0,002</math>)</b>, <b>boca seca (44 vs. 60; <math>p = 0,09</math>)</b>, <b>saliva espesa (33 vs. 67; <math>p = 0,10</math>)</b> y <b>deglución (28 vs. 47; <math>p = 0,019</math>)</b>.</li> </ul> </li> <li>• <b>A los 9 meses:</b> los valores fueron similares a los basales, lo que indica que la <b>QoL</b> de los/las pacientes tratados/as con <b>RTA</b> se estabilizó después de una disminución a corto plazo.</li> </ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.</p> <p><b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> este estudio muestra una <b>disminución temporal</b> en la QoL global a los tres meses para pacientes tratados con <b>RTA</b>, con peores puntuaciones en los dominios de <b>dolor, psicología y función social</b>. Sin embargo, los/las pacientes parecen <b>recuperarse parcialmente</b> a los nueve meses, con valores de <b>QoL</b> similares a los basales.</p>

## **Resumen:**

- **Yang et al. (2013) (33)** (cohorte prospectivo de calidad alta) aporta **evidencia sólida** de que la **RTA** mejora significativamente la **QoL** en términos de **funcionamiento social y de rol**, y también reduce varios **síntomas** debilitantes (disnea, apetito, estreñimiento y diarrea). Este estudio sugiere que la **RTA** tiene efectos positivos en la QoL de los/las pacientes, con **menos complicaciones** en comparación con la **RTC**.
- **Chaterjee et al. (2022) (38)** (cohorte prospectivo de calidad baja) sugiere que la **RTA** tiene un **impacto negativo en la QoL a corto plazo**, especialmente en áreas como el dolor y la función social, pero parece que los efectos negativos disminuyen con el tiempo. La **baja calidad metodológica** del estudio podría limitar la **fiabilidad** de los resultados.

## **Conclusiones:**

Los **beneficios de la RTA** en la **QoL** parecen ser más relevantes a **largo plazo**, particularmente en la reducción de **síntomas y mejora del funcionamiento social**. Sin embargo, se deben considerar los **efectos secundarios inmediatos** y las **complicaciones a corto plazo** en algunos dominios de la **QoL**.

### 5.3.2.7. Resultados sobre toxicidad cutánea en cáncer de cabeza y cuello

Dos estudios aportaron evidencia sobre toxicidad cutánea (tabla 9): Chen *et al.* (2017) (35) y Maheshwari *et al.* (2020) (37).

**Tabla 9.** Resumen de resultados sobre toxicidad cutánea en CCC

Resumen evidencia
<p><b>Chen et al. (2017) (35)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Toxicidad cutánea aguda grado 3+:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— RTA: 15 %.</li><li>— No-RTA: 35 %.</li><li>— p = 0,01 (diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.</p> <p><b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> menor toxicidad cutánea grado 3+ en el grupo RTA (15 % frente a 35 %). La diferencia fue estadísticamente significativa (p = 0,01). Esta reducción en la toxicidad cutánea es importante en el manejo de pacientes con CCC, cuya QoL puede verse afectada por este tipo de reacciones.</p>
<p><b>Maheshwari et al. (2020) (37)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Toxicidad cutánea aguda (distribución de grados):</b><ul style="list-style-type: none"><li>— RTA: 33,3 % grado 1; 66,7 % grado 2; 0 % grado 3; 0 % grado 4.</li><li>— No-RTA: 30 % grado 1; 70 % grado 2; 0 % grado 3; 0 % grado 4.</li><li>— p = 0,79 (sin diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> ECA.</p> <p><b>Calidad:</b> media.</p> <p><b>Interpretación:</b> no hubo pacientes con toxicidad cutánea grado 3+ en ninguno de los grupos. Toxicidad cutánea grado 2 ligeramente inferior en el grupo RTA (66,7 % frente a 70 %). La diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,79).</p>

#### Conclusión:

La **RTA** se ha asociado con menor **toxicidad cutánea aguda grado 3+**, aunque la evidencia procede de un único estudio con calidad baja.

### 5.3.2.8. Resultados sobre toxicidad en mucosa oral (estomatitis) en cáncer de cabeza y cuello

Dos estudios aportaron evidencia sobre toxicidad en mucosa oral (estomatitis) (tabla 10): Chen *et al.* (2017) (35) y Maheshwari *et al.* (2020) (37).

**Tabla 10.** Resumen de resultados sobre toxicidad en mucosa oral (estomatitis) en CCC

Resumen evidencia
<p><b>Chen <i>et al.</i> (2017) (35)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Estomatitis grado 3+:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— RTA: 15 %.</li><li>— No-RTA: 29 %.</li><li>— <math>p = 0,03</math> (diferencia significativa).</li><li>— <b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.</li></ul></li></ul> <p><b>Calidad:</b> baja.</p> <p><b>Interpretación:</b> la diferencia fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,03</math>). La baja calidad del estudio limita la confiabilidad de estos hallazgos.</p>
<p><b>Maheshwari <i>et al.</i> (2020) (37)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Estomatitis aguda (distribución de grados):</b><ul style="list-style-type: none"><li>— RTA: 0 % grado 1; 63,3 % grado 2; 36,7 % grado 3; 0 % grado 4.</li><li>— No-RTA: 6,7 % grado 1; 60 % grado 2; 33,3 % grado 3; 0 % grado 4.</li><li>— <math>p = 0,48</math> (sin diferencia significativa).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> ECA.</p> <p><b>Calidad:</b> media.</p> <p><b>Interpretación:</b> no se encontraron significativas en la incidencia de estomatitis aguda entre el grupo RTA y no-RTA.</p>

### Conclusión:

Los resultados sobre la incidencia de estomatitis no son concluyentes.

### 5.3.2.9. Resultados sobre disfagia en cáncer de cabeza y cuello

Únicamente el estudio de Maheshwari *et al.* (2020) (37) aportó información sobre disfagia (tabla 11).

**Tabla 11.** Resumen de resultados sobre disfagia en CCC

Resumen evidencia
<b>Maheshwari <i>et al.</i> (2020) (37)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Disfagia (distribución de grados):</b><ul style="list-style-type: none"><li>– <b>RTA:</b> 23,3 % grado 1; 60 % grado 2; 16,7 % grado 3; 0 % grado 4.</li><li>– <b>No-RTA:</b> 30 % grado 1; 50 % grado 2; 20 % grado 3; 0 % grado 4.</li><li>– <b>p = 0,99</b> (sin diferencia significativa) considerando todos los grados.</li></ul></li></ul>
<b>Diseño:</b> ECA.
<b>Calidad:</b> media.

#### **Resumen:**

En este estudio se analizaron las toxicidades agudas durante el tratamiento y al final de este, tanto en el brazo de no-RTA como en el de RTA no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.

#### **Conclusiones:**

No se ha demostrado que la **RTA** tenga una ventaja significativa en términos de reducir la **disfagia**.

### 5.3.2.10. Resultados sobre xerostomía en cáncer de cabeza y cuello

Tres estudios analizaron la evidencia sobre xerostomía (tabla 12): Maheshwari *et al.* (2020) (37), Zhou *et al.* (2022) (39) y Castelli *et al.* (2023) (40).

**Tabla 12.** Resumen de resultados sobre xerostomía en CCC

Resumen evidencia
<p><b>Maheshwari <i>et al.</i> (2020) (37)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pacientes:</b> 60 (RTA: 30, no-RTA: 30).</li><li>• <b>Xerostomía grado 1 (6 meses):</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 6,6 %.</li><li>— <b>No-RTA:</b> 3,3 %.</li></ul></li><li>• <b>Xerostomía grado 2 (6 meses):</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 63,7 %.</li><li>— <b>No-RTA:</b> 46,7 %.</li></ul></li><li>• <b>Xerostomía grado 3 (6 meses):</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 30 %.</li><li>— <b>No-RTA:</b> 50 %.</li></ul></li><li>• <b>Xerostomía grado <math>\geq 2</math> (6 meses):</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 93,7 %.</li><li>— <b>No-RTA:</b> 96,7 %.</li><li>— <b>p = 0,01 (diferencia significativa).</b></li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> ECA. <b>Calidad:</b> media.</p> <p><b>Interpretación:</b> aunque las tasas de xerostomía grado <math>\geq 2</math> fue similar entre ambos grupos, se evidenció un número significativamente mayor de pacientes que sufrieron xerostomía grado 3 a los seis meses en el grupo sin RTA.</p>
<p><b>Zhou <i>et al.</i> (2022) (39)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pacientes:</b> 190 (RTA = 143, no-RTA = 47).</li><li>• <b>Xerostomía (grado 3-4) a largo plazo (tiempo medio seguimiento: 58 meses)</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>RTA:</b> 3,5 %.</li><li>— <b>No-RTA:</b> 9,5 %.</li><li>— <b>p = 0,04 (diferencia significativa).</b></li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> alta.</p> <p><b>Interpretación:</b> este estudio sugiere una menor proporción de pacientes con xerostomía grado 3+ en grupo RTA (3,5 % frente a 9,5 %) a largo plazo. La diferencia fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,04</math>).</p>

Resumen evidencia
<b>Castelli et al. (2023) (40)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pacientes:</b> 131 (RTA: 66, no-RTA: 65).</li> <li>• <b>Xerostomia aguda:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Grado 2+:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>RTA:</b> 28,7 %.</li> <li>— <b>No-RTA:</b> 23,1 %.</li> <li>— <b>p = 0,46</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> <li><b>Grado 3+:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>RTA:</b> 0.</li> <li>— <b>No-RTA:</b> 0.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Xerostomia a 2 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Grado 2+:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>RTA:</b> 52 %.</li> <li>— <b>No-RTA:</b> 54 %.</li> <li>— <b>p = 0,98</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> <li><b>Grado 3+:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>RTA:</b> 5 %.</li> <li>— <b>No-RTA:</b> 5 %.</li> <li>— <b>p = 0,99</b> (sin diferencia significativa).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Diseño:</b> ECA.
<b>Calidad:</b> alta.
<b>Interpretación:</b> no se ha demostrado diferencia significativa entre ambos grupos en la incidencia de xerostomía aguda ni a largo plazo.

### Resumen:

- Maheshwari *et al.* (2020) (37) evidenció un número significativamente mayor de pacientes que sufrieron de xerostomía grado 3 a los 6 meses en el grupo sin RTA.
- El estudio de Zhou *et al.* (2022) (39) sugiere una menor proporción de pacientes con xerostomía grado 3+ en grupo RTA a largo plazo.
- El estudio de Castelli *et al.* (2023) (40) no muestra diferencias significativas en la aparición de xerostomía aguda ni a largo plazo.

### Limitaciones:

Estudios de distinto diseño (ensayos clínicos vs. cohortes retrospectivo) que incluyen tamaños de muestra variados.

### Conclusiones:

Los resultados aportados por los estudios no son consistentes. Son necesarios estudios prospectivos adicionales con mediciones homogéneas y muestras más grandes para confirmar estos hallazgos y evaluar su relevancia clínica.

### 5.3.2.11. Resultados sobre otros efectos adversos en cáncer de cabeza y cuello

Únicamente el estudio de Chen *et al.* (2017) (35) compara la aparición de otros efectos adversos (tabla 13).

**Tabla 13.** Resumen de resultados sobre otros efectos adversos en CCC

Resumen evidencia	
<b>Chen et al. (2017) (35)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Toxicidad aguda grado 3+ (esofagitis, edema laríngeo, neuropatía, otitis media):</b> no se encontraron diferencias significativas entre los grupos RTA y no-RTA (<math>p &gt; 0,05</math> para todos).</li><li><b>Toxicidad aguda (hospitalización y días de tratamiento perdidos):</b> no se identificaron diferencias significativas en la tasa de hospitalización ni en los días de tratamiento perdidos entre los grupos.</li><li><b>Colocación de sonda de gastrostomía:</b> no se detectaron diferencias significativas: 33 % en grupo RTA vs. 30 % en grupo no-RTA (<math>p = 0,28</math>).</li><li><b>Toxicidad tardía (grado 3+): 14 % en grupo RTA vs. 19 % en grupo no-RTA</b> (<math>p = 0,82</math>). No hay diferencia significativa en la incidencia de toxicidad tardía.</li><li>La <b>disfagia</b> fue la toxicidad más frecuente en ambos grupos.</li><li><b>Estenosis esofágica y dependencia de la sonda de gastrostomía:</b><ul style="list-style-type: none"><li>— <b>Estenosis esofágica:</b> 5 % en grupo RTA vs. 4 % en grupo no-RTA.</li><li>— <b>Dependencia de la sonda a los 6 meses:</b> 9 % en grupo RTA vs. 6 % en grupo no-RTA. A los 12 meses: 1 % en ambos grupos.</li><li>— <math>p &gt; 0,05</math> para todos.</li></ul></li></ul>

**Diseño:** cohortes prospectivo.

**Calidad:** alta.

**Interpretación:** el estudio Chen *et al.* (2017) (35) sugiere que **no hay diferencias significativas** en cuanto a la incidencia de efectos adversos entre los grupos, tanto en el **contexto agudo** como en el **tardío**. Este estudio tiene la **ventaja** de ser prospectivo y de alta calidad, lo que **reduce los sesgos** y mejora la capacidad para **establecer relaciones causales** entre la exposición a RTA y los efectos adversos observados.

### Conclusión:

La evidencia disponible indica que la **RTA** no está asociada con un aumento o reducción significativa de otros efectos adversos, ni agudos ni tardíos, en comparación con el tratamiento estándar.

*Valoración global considerando la importancia relativa de las variables de resultados para los/las pacientes*

Teniendo en cuenta la **importancia relativa** de las variables para los/las pacientes (en una escala de 1 a 9), se presenta una revisión más precisa con énfasis en los aspectos más relevantes:

#### **Supervivencia global (SG) - Importancia: 9/9**

- **Hallazgos:** la SG no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con **RTA** y aquellos tratados con **RTC**. A pesar de algunas tendencias favorables hacia la **RTA** en ciertos estudios (33,36) las diferencias son **pequeñas y no alcanzan significancia estadística**.
- **Valoración:** la **RTA** no ofrece ventajas significativas en términos de SG.

#### **Supervivencia libre de recurrencia locorregional (SLR) - Importancia: 9/9**

- **Hallazgos:** existe **evidencia sólida** a favor de la **RTA** en la SLR. Tres estudios (36,39,41) mostraron una **mejora significativa** en el control locorregional de la enfermedad en los/las pacientes tratados/as con **RTA**, tanto a **medio** (cinco años) como a **largo plazo** (hasta ocho años).
- **Valoración:** la **RTA** muestra **resultados consistentes y significativos** en la **reducción de recurrencias locorregionales**, **uno de los aspectos más relevantes** para los/las pacientes. La SLP es, por tanto, un punto fuerte a favor de la **RTA** que podría influir de manera positiva en las decisiones de tratamiento.

#### **Supervivencia libre de metástasis (SLM) - Importancia: 9/9**

- **Hallazgos:** no hay evidencia robusta para concluir que la RTA ofrece una ventaja significativa sobre la RTC en términos de SLM.
- **Valoración:** la SLM es una de las variables más cruciales para los/las pacientes. Aunque la RTA presenta algunos resultados favorables en SLM, no se ha establecido un beneficio claro y estadísticamente significativo. Se necesitan más estudios para evaluar la SLM.

#### **Remisión completa (RC) y parcial (RP) - Importancia: 9/9**

- **Hallazgos:** la tasa de **RC** muestra una ventaja del 10 % (66,7 % en pacientes tratados con RTA y 76,7 % grupo no-RTA) en favor de la **RTA**, aunque esta no es **estadísticamente significativa** ( $p = 0,26$ ).
- **Valoración:** la **RC** es uno de los objetivos más importantes para los/las pacientes, ya que está directamente relacionada con su curación. Aunque la **RTA** muestra una ligera ventaja en RC, los resultados no son concluyentes.

## **Calidad de vida - Importancia: 9/9**

- **Hallazgos:** la RTA puede generar un impacto negativo en la QoL global de los/las pacientes en los tres primeros meses tras finalizar el tratamiento, especialmente en aspectos como dolor y función social. A los nueve meses parece que los potenciales efectos negativos en la QoL se revierten, volviendo a la situación basal. También se han evidenciado beneficios en escalas funcionales (de rol y social) y de síntomas (boca seca, falta de apetito y disnea) en los primeros 12 meses tras finalizar el tratamiento.
- **Valoración:** la **QoL** es una de las **prioridades más importantes** para los/las pacientes. Aunque la **RTA** parece mejorar algunos aspectos de la **QoL**, los **efectos secundarios a corto plazo (tres meses)** podrían afectar la **percepción general** del tratamiento.

## **Disfagia - Importancia: 9/9**

- **Hallazgos:** los estudios no muestran diferencias significativas en cuanto a la **disfagia** entre los grupos.
- **Valoración:** la **disfagia** ha sido valorada como una variable de resultado crucial por los/las pacientes, ya que afecta gravemente a la **nutrición** y la **QoL**. Los resultados no son concluyentes para determinar el impacto de la RTA sobre la disfagia.

## **Toxicidad en mucosa oral (estomatitis) - Importancia: 7/9**

- **Hallazgos:** los resultados sobre la incidencia de estomatitis no son concluyentes.
- **Valoración:** los resultados no son concluyentes para determinar si la RTA tiene un impacto directo sobre la aparición de estomatitis.

## **Toxicidad Cutánea - Importancia: 6/9**

- **Hallazgos:** la **RTA** se ha asociado con menor **toxicidad cutánea aguda grado 3+**, aunque la evidencia procede de un único estudio con calidad baja.
- **Valoración:** la **toxicidad cutánea** es una variable relativamente importante para los/las pacientes, especialmente en términos de dolor y efectos visibles. La **RTA** podría presentar **mejores resultados en términos de toxicidad cutánea aguda**, esto puede ser un factor positivo para pacientes que buscan minimizar los efectos secundarios agudos.

## Xerostomía - Importancia: 6/9

- **Hallazgos:** los resultados sobre la **xerostomía** son heterogéneos. Algunos estudios (37,39) sugieren que la **RTA** reduce la severidad de la **xerostomía** en comparación con la **RTC**; otros estudios (38, 40) tienen resultados dispares y no muestran diferencias significativas.
- **Valoración:** la **xerostomía** es un **efecto secundario** en importancia para los/las pacientes. Aunque la **RTA** muestra algunos beneficios, estos no son consistentes en todos los estudios, lo que sugiere que sus **beneficios son limitados** en este aspecto. Sin embargo, la reducción de la **xerostomía severa** podría ser valiosa en pacientes afectados por estadios avanzados de la enfermedad.

### 5.3.3. Efectividad y seguridad de la radioterapia adaptativa en pacientes con cáncer de pulmón

Cuatro estudios compararon la efectividad y la seguridad de la RTA frente a la RTC: Möller *et al.* (2022) (42), Tsvillum *et al.* (2023) (43), Mushonga *et al.* (2023) (44) y Portal *et al.* (2024) (45).

En el Anexo IV se describen las principales características de los estudios. En el Anexo VI se presenta el análisis comparativo de la efectividad y de la seguridad de la RTA comparada con la RTC.

#### 5.3.3.1. Resultados sobre supervivencia global en cáncer de pulmón

Tres estudios comparan la SG en pacientes con cáncer de pulmón: Möller *et al.* (2022) (42), Tsvillum *et al.* (2023) (43) y Mushonga *et al.* (2023) (44) (tabla 14).

**Tabla 14.** Resumen de resultados sobre SG en cáncer de pulmón

Resumen evidencia
<b>Möller et al. (2022) (42)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 2 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— RTA: 56 %.</li> <li>— No-RTA: 43 %.</li> </ul> </li> <li>• <b>Mediana de supervivencia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— RTA: 28 meses.</li> <li>— No-RTA: 20 meses.</li> </ul> </li> <li>• <b>SG a 5 años (regresión de Cox):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Univariante: HR = 0,71 (IC 95 % [0,57-0,88]).</li> <li>— Multivariante: HR = 0,68 (IC 95 % [0,55-0,85]). Variables de ajuste: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia y situación funcional basal).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Tipo de estudio:</b> cohortes retrospectivo.
<b>Calidad:</b> media.
<b>Interpretación:</b> la supervivencia fue mayor en el grupo RTA: aumento de ocho meses en la mediana de supervivencia, SG a dos años un 13 % superior y riesgo de muerte a cinco años un 32 % inferior (HR = 0,68). La diferencia en riesgo de muerte a 5 años fue estadísticamente significativa.
<b>Tvilum et al. (2023) (43)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SG a 2 años:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— AC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTA: 58,9 % (IC 95 % [51,3-67,6 %]).</li> <li>• No-RTA: 53,9 % (IC 95 % [44,5-65,4 %]).</li> </ul> </li> <li>— CCE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTA: 54,5% (IC 95 % [45,6-65,3 %]).</li> <li>• No-RTA: 31,0 % (IC 95 % [22,5-42,6 %]).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>— SG a 5 años (<b>regresión de Cox multivariante</b>) : variables de ajuste: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia y situación funcional basal, dosis media cardiaca, dosis media pulmonar, edad, estadio. <ul style="list-style-type: none"> <li>— AC: HR 0,88 (IC 95 % [0,63-1,23]).</li> <li>— CCE: HR 0,68 (IC 95 % [0,48-0,98]).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Tipo de estudio:</b> cohortes retrospectivo.
<b>Calidad:</b> media.
<b>Interpretación:</b> los/las pacientes con diagnóstico de AC que fueron tratados/as con RTA tuvieron mayor SG a dos años (58,9 % frente a 53,9 %) y menor riesgo de muerte a cinco años (HR = 0,88) que aquellos/as con diagnóstico de AC no tratados/as con RTA. Los/las pacientes con diagnóstico de CCE que fueron tratados/as con RTA tuvieron mayor SG a dos años (54,5 % frente a 31,0 %) y menor riesgo de muerte a cinco años (HR = 0,68) que los/las pacientes con diagnóstico de CCE no tratados/as con RTA. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos desenlaces en pacientes con diagnóstico de CCE.

### Resumen evidencia

**Mushonga et al. (2023) (44)**

- **Mediana de supervivencia:**

- RTA: 33,3 meses (IC 95 % [10,3-43,9]).
- No-RTA: 36,3 meses (IC 95 % [ 27,4-66,5]).

**Diseño de estudio:** cohortes retrospectivo.

**Calidad:** baja.

**Interpretación:** menor mediana de supervivencia en el grupo RTA (33,3 meses frente a 36,3). La diferencia no fue estadísticamente significativa.

## Comparación de los estudios:

### Supervivencia Global:

- **Möller et al. (2022) (42):** la RTA mostró una mejoría significativa en la supervivencia en comparación con la RTC. La mediana de supervivencia incrementó ocho meses y el riesgo de muerte a cinco años disminuyó un 32 % (HR = 0,68).
- **Tvilum et al. (2023) (43):** los resultados son más complejos. En pacientes con AC no se demostró una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre los grupos RTA y no-RTA. En pacientes con CCE la RTA disminuyó el riesgo de muerte a cinco años un 32 % (HR = 0,683).
- **Mushonga et al. (2023) (44):** los resultados no mostraron una diferencia clara en la SG entre los dos tratamientos.

### Calidad del Estudio:

- **Möller et al. (2022) (42):** estudio de cohortes retrospectivo de calidad media.
- **Tvilum et al. (2023) (43):** estudio de cohortes retrospectivo de calidad media. Se estratificaron los/las pacientes por tipo de cáncer, con resultados positivos para CCE, pero no para AC.
- **Mushonga et al. (2023) (44):** estudio de cohortes retrospectivo de calidad baja (muestra pequeña).

### Interpretación:

La RTA parece ofrecer **ventajas en términos de SG** en comparación con la RTC, especialmente en el CCE. Sin embargo, el diseño retrospectivo de los estudios hace que las conclusiones sean interpretadas con prudencia.

### 5.3.3.2. Resultados sobre fracaso locoregional en cáncer de pulmón

Tres estudios aportaron evidencia sobre el fracaso locoregional (FLR) en el tratamiento con RTA comparado con RTC (tabla 15): Möller *et al.* (2022) (42), Tvilum *et al.* (2023) (43) y Mushonga *et al.* (2023) (44).

**Tabla 15.** Resumen de resultados sobre FLR en cáncer de pulmón

Resumen evidencia
<p><b>Möller et al. (2022) (42)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>FLR a 5 años (regresión de Cox):</b><ul style="list-style-type: none"><li>– HR = 0,84 (IC 95 % [0,63-1,12]).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> media.</p> <p><b>Interpretación:</b> menor riesgo de FLR a cinco años en el grupo RTA (HR = 0,84). La diferencia no fue estadísticamente significativa.</p>
<p><b>Tvilum et al. (2023) (43)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>FLR a 2 años:</b><ul style="list-style-type: none"><li>– AC:<ul style="list-style-type: none"><li>• RTA: 47,1 % (IC 95 % [35,8-56,4 %]).</li><li>• No-RTA: 37,6 % (IC 95 % [23,7-49,0 %])).</li></ul></li><li>– CCE:<ul style="list-style-type: none"><li>• RTA: 57,7 % (IC 95 % [45,8-66,9 %]).</li><li>• No-RTA: 67,2 % (IC 95 % [52,3-77,4 %])).</li></ul></li></ul></li><li>• <b>FLR a 5 años (regresión de Cox multivariante):</b><ul style="list-style-type: none"><li>– AC: HR = 1,10 (IC 95 % [0,71-1,72]).</li><li>– CCE: HR = 0,68 (IC 95 % [0,45-1,04]).</li></ul></li></ul> <p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo. <b>Calidad:</b> media.</p> <p><b>Interpretación:</b> los/las pacientes con diagnóstico de AC que fueron tratados/as con RTA tuvieron mayor riesgo de FLR a dos años (47,1 % frente a 37,6 %) y a cinco años (HR = 1,10). Los/las pacientes con CCE tuvieron menor riesgo de FLR a dos años (57,7 % frente a 67,2 %) y a cinco años (HR = 0,68). Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas para ningún desenlace en ambos tipos de cáncer.</p>

### Resumen evidencia

#### **Mushonga et al. (2023) (44)**

- **Recurrencia local (%):**
  - RTA: 6/16 (37,5 %).
  - No-RTA: 31/128 (24,2 %).
- **Mediana de supervivencia (recurrencia local):**
  - RTA: 25,0 meses (IC 95 % [10,3-41,3]).
  - No-RTA: 19,5 meses (IC 95 % [11,8-23,2]).
- **Recurrencia regional (%):**
  - RTA: 8/16 (50,0 %).
  - No-RTA: 30/128 (23,4 %).
- **Mediana de supervivencia (recurrencia regional):**
  - RTA: 16,9 meses (IC 95 % [3,5-41,3]).
  - No-RTA 18,2 meses (IC 95 % [11,8-23,2]).

**Diseño:** cohortes retrospectivo.

**Calidad:** baja.

**Interpretación:** en el grupo RTA hubo mayor proporción de pacientes con recurrencia local (37,5 % frente a 24,2 %) y regional (50,0 % frente a 23,4 %). La mediana de supervivencia fue mayor en recurrencia local (25,0 meses frente a 19,5 meses) y menor en recurrencia regional (16,9 meses frente a 18,2 meses). Las diferencias en la mediana de supervivencia no fueron estadísticamente significativas.

### **Análisis global:**

- **Möller et al. (2022) (42):** la RTA redujo el riesgo de FLR a cinco años, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados sugieren una posible reducción del riesgo de FLR a cinco años, mejorando el pronóstico.
- **Tvillum et al. (2023) (43):**
  - AC: la RTA no se asoció con un menor riesgo de FLR a dos y cinco años. Estos resultados sugieren que la RTA no influye en el riesgo de FLR a dos y cinco años en pacientes con AC.
  - CCE: la RTA se asoció con un menor riesgo de FLR a cinco años (un 32 % inferior), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados sugieren que la RTA podría disminuir el riesgo de FLR a cinco años en pacientes con CCE, mejorando el pronóstico.
- **Mushonga et al. (2023) (44):** los resultados no fueron consistentes en términos de FLR y mediana de supervivencia. En este estudio las diferencias no significativas con amplios intervalos de confianza se explican por el tamaño reducido de la muestra (grupo RTA: n = 16).

## **Conclusión general:**

Los estudios mostraron resultados heterogéneos con tendencia a un beneficio limitado o no concluyente de la RTA sobre la RTC en términos de FLR.

### 5.3.3.3. Resultados sobre metástasis a distancia

Únicamente Möller *et al.* (2022) (42) analiza la aparición de metástasis a distancia a cinco años.

#### **Resultados:**

Regresión de Cox: **HR para RTA vs. no-RTA = 1,03 (IC 95 % [0,78-1,36])**.

El HR de 1,03 sugiere que **no hay una diferencia significativa** entre los dos grupos en cuanto al riesgo de desarrollar metástasis a distancia. El intervalo de confianza para el HR es [0,78-1,36], incluye el valor 1, lo que indica que la diferencia no es estadísticamente significativa.

#### **Interpretación:**

Este estudio no demuestra que la RTA sea superior a la RTC (no-RTA) en la reducción de metástasis a distancia a los cinco años en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado. El HR de 1,03 y el intervalo de confianza que incluye el valor 1 sugieren que no hay una diferencia significativa.

Dado que el estudio tiene una calidad media y es retrospectivo, los resultados deben tomarse con precaución.

### 5.3.3.4. Resultados sobre supervivencia sin evidencia de enfermedad

Tan solo el estudio de Möller *et al.* (2022) (42) analiza la incidencia de muerte sin evidencia de enfermedad a cinco años en pacientes que recibieron RTA en comparación con aquellos/as que no la recibieron.

#### **Resultados:**

Regresión de Cox: **HR para RTA vs. no-RTA = 0,60 (IC 95 % [0,34-1,05])**.

El HR de 0,60 sugiere que los/las pacientes tratados/as con RTA tienen un 40 % menos de riesgo de morir sin evidencia de enfermedad en

comparación con los/las pacientes tratados/as con RTC. Este podría ser un indicio de que la RTA tiene algún tipo de efecto protector en la supervivencia sin evidencia de enfermedad. Sin embargo, el intervalo de confianza (IC 95 %) [0,34-1,05] incluye el valor nulo 1, lo que implica que el resultado no es estadísticamente significativo. El margen de incertidumbre en el intervalo de confianza es considerable, lo que significa que, aunque hay una tendencia favorable hacia la RTA, la diferencia observada podría ser producto del azar.

### **Interpretación:**

No hay suficiente evidencia para afirmar con certeza que la RTA mejora la supervivencia sin enfermedad en comparación con la RTC.

#### 5.3.3.5. Resultados sobre esofagitis por radiación

El estudio de Portal *et al.* (2024) (45) aporta evidencia sobre el grado de esofagitis por radiación.

### **Resultados:**

#### **Grupo RTA:**

Esofagitis grado 1: 3/9 pacientes (33,3 %)  
Esofagitis grado 2: 4/9 pacientes (44,4 %)

Total (esofagitis de cualquier grado): 7/9 pacientes (77,8 %).

#### **Grupo no RTA (RTC):**

Esofagitis grado 1: 5/15 pacientes (33,3 %)  
Esofagitis grado 2: 7/17 pacientes (41,2 %)

Total (esofagitis de cualquier grado): 12/15 pacientes (80 %).

Considerando ambos grupos un total de 76 % de los/las pacientes (19/25) presentaron esofagitis de grado 1 o mayor. De estos, siete pertenecen al grupo RTA y 12 al grupo no RTA.

El mayor grado de esofagitis fue grado 2 en ambos grupos.

El **análisis de regresión lineal múltiple** mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la incidencia de esofagitis ( $p = 0,71$ ). Este valor indica que no hay evidencia de una diferencia significativa entre el grupo de RTA y el grupo de RTC o no-RTA en la aparición de esofagitis por radiación.

**Covariables ajustadas:** el análisis de regresión se ajustó por determinadas variables como el IMC, la edad, y factores relacionados con la dosis pulmonar. Estos ajustes son importantes, ya que controlan posibles factores que puedan influir en la aparición de esofagitis y ayudan a asegurar que la comparación entre los dos grupos sea lo más precisa posible.

### **Interpretación:**

#### ***Incidencia de esofagitis:***

Considerando el total de pacientes con esofagitis (cualquier grado), la tasa es muy similar entre los dos grupos:

- **77,8 %** de los/las pacientes en el **grupo RTA** presentaron esofagitis.
- **80 %** de los/las pacientes en el **grupo no RTA** presentaron esofagitis.

A pesar de que la frecuencia de esofagitis parece ser algo menor en el grupo RTA (77,8 %) en comparación con el grupo control (80 %), la diferencia no es estadísticamente significativa, como se confirma con el  $p = 0,71$ .

#### ***Severidad de la esofagitis:***

En cuanto a la severidad, la mayoría de los/las pacientes que experimentaron esofagitis en ambos grupos la tuvieron en forma de grado 1 o grado 2, sin una diferencia clara entre los dos grupos.

El mayor grado de esofagitis observada fue grado 2 en ambos grupos, lo que sugiere que la mayoría de los/las pacientes experimentaron síntomas moderados.

No se reportaron diferencias significativas en la severidad de la esofagitis entre los dos grupos, ya que el análisis de regresión no mostró diferencias estadísticamente relevantes.

### **Conclusión:**

Este estudio no encuentra ninguna ventaja significativa frente a la RTC (no RTA). Ambos tratamientos tienen una incidencia similar de esofagitis, y no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la severidad o frecuencia de esta toxicidad.

### 5.3.3.6. Resultados sobre neumonitis por radiación

El análisis comparativo de incidencia de **neumonitis por radiación** entre RTA y no-RTA en los **tres estudios** que aportan evidencia sobre esta variable de resultado aporta la siguiente evidencia: Möller *et al.* (2022) (42), Tvillum *et al.* (2023) (43) y Portal *et al.* (2024) (45) (tabla 16).

**Tabla 16.** Resumen de resultados sobre neumonitis por radiación en cáncer no microcítico de pulmón

Resumen evidencia
<p><b>Möller et al. (2022) (42)</b></p> <p><b>Incidencia de neumonitis:</b> Curvas de Kaplan-Meier (a 9 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— <b>Grado 2-5:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• RTA: 20 %.</li><li>• No-RTA: 50 %.</li></ul></li><li>— <b>Grado 3-5:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• RTA: 7 %.</li><li>• No-RTA: 21 %.</li></ul></li><li>— <b>Grado 5:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• RTA: 0,4 %.</li><li>• No-RTA: 7,1 %.</li></ul></li></ul> <p>• <b>Regresión de Cox (RTA vs. no-RTA):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>— <b>Grado 2-5:</b> HR = 0,31 (IC 95 % [0,22-0,46]).</li><li>— <b>Grado 3-5:</b> HR = 0,30 (IC 95 % [0,17-0,52]).</li><li>— <b>Grado 5:</b> HR = 0,05 (IC 95 % [0,01-0,41]).</li></ul> <p><b>Diseño:</b> Cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Calidad:</b> media.</p> <p><b>Interpretación:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Reducción de neumonitis grado 2-5:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• La RTA presenta una disminución significativa de la incidencia de neumonitis grado 2-5 a los nueve meses (50 % en no-RTA frente a 20 % en RTA).</li><li>• Este efecto se refleja en un HR de 0,31 (IC 95 % [0,22-0,46]), confirmando una reducción del 69 % en el riesgo relativo de desarrollar neumonitis grado 2-5 con RTA.</li></ul></li><li>2. <b>Reducción de neumonitis severa (grado 3-5):</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Con RTA, la incidencia de neumonitis grado 3-5 fue 7 %, comparado con 21 % en el grupo no-RTA.</li><li>• El HR de 0,30 (IC 95 % [0,17-0,52]) indica una reducción del 70 % en el riesgo relativo de neumonitis severa con RTA.</li></ul></li><li>3. <b>Reducción de neumonitis fatal (grado 5):</b><ul style="list-style-type: none"><li>• La incidencia de neumonitis grado 5 fue mínima en el grupo RTA (0,4 %) frente a 7,1 % en el grupo no-RTA.</li><li>• El HR de 0,05 (IC 95 % [0,01-0,41]) indica que la RTA reduce el riesgo relativo de neumonitis fatal en un 95 %, un resultado particularmente relevante en términos de seguridad del tratamiento.</li></ul></li></ol>

## Resumen evidencia

### Tvilum et al. (2023) (43)

#### • Incidencia de neumonitis:

- Grado 5: reducción significativa tras la implementación de RTA:
  - AC: antes de RTA: 4,5 % (4 pacientes), después de RTA: 0 %.
  - CCE: antes de RTA: 7,1 % (6 pacientes), después de RTA: 1 % (1 paciente).
- Grado 3-5: reducción significativa con RTA ( $p < 0,01$  en AC,  $p = 0,01$  en CCE).

#### — Regresión de Cox:

- Grado 2-5: HR = 0,31 (IC 95 % [0,22-0,46]).
- Grado 3-5: HR = 0,30 (IC 95 % [0,17-0,52]).
- Grado 5: HR = 0,05 (IC 95 % [0,01-0,41]).

**Diseño:** cohortes retrospectivo

**Calidad:** media.

**Interpretación:** la RTA se asocia con una **reducción significativa en la incidencia y severidad** de neumonitis por radiación.

### Portal et al. (2024) (45)

#### • Incidencia de neumonitis:

- **Grado 1-3:** no se identificaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,59$ ).
  - RTA: 2/10 (20 %), no-RTA: 3/15 (20 %).

#### — Curvas de Kaplan-Meier a 9 meses:

- Grado 2-5: RTA 20 %, no-RTA 50 %.
- Grado 3-5: RTA 7 %, no-RTA 21 %.
- Grado 5: RTA 0,4 %, no-RTA 7,1 %.

#### — Regresión de Cox:

- Grado 2-5: HR = 0,31 (IC 95 % [0,22-0,46]).
- Grado 3-5: HR = 0,30 (IC 95 % [0,17-0,52]).
- Grado 5: HR = 0,05 (IC 95 % [0,01-0,41]).

**Diseño:** cohortes retrospectivo

**Calidad:** media.

**Interpretación:** RTA muestra una **reducción clara de neumonitis severa** (grado 3-5), aunque no se observan diferencias significativas en grados menores.

## Síntesis global:

1. **Neumonitis grado 5:** la RTA reduce significativamente la incidencia de eventos fatales por neumonitis en todos los estudios con datos relevantes (Estudios 2 y 4). La reducción es notable en ambos subtipos histológicos (AC y CCE).
2. **Neumonitis grado 3-5:** se observan reducciones significativas con RTA, especialmente en el contexto de quimiorradiación concurrente.

3. **Neumonitis leve (grado 1-2):** no se observan diferencias significativas entre RTA y no-RTA, lo que sugiere que los beneficios de RTA son más evidentes en la reducción de la severidad.

*Valoración global considerando la importancia relativa de las variables de resultados para los/as pacientes*

Los resultados del proceso de priorización de las variables de resultado por parte de los/las pacientes son los siguientes:

- Supervivencia Global (SG) - Importancia: 9/9.
- Supervivencia Libre de Recurrencia (SLR) Locorregional - Importancia: 9/9.
- Supervivencia Libre de Metástasis (SLM) - Importancia: 9/9.
- Remisión Completa (RC) y Parcial (RP)- Importancia: 9/9.
- Neumonitis o inflamación del pulmón: Importancia: 6/9.

La priorización establecida por los/las pacientes otorga una importancia máxima a la SG, la SLR, la SLM y la RC y RP, mientras que las toxicidades, como la neumonitis, se consideran relevantes pero secundarias. Bajo este enfoque, el análisis de la RTA frente a la RTC debe centrarse en su impacto en los desenlaces clínicos más valorados, equilibrando la relevancia de las toxicidades.

### **Supervivencia Global (SG)**

- **Evidencia actual:**

- Algunos estudios sugieren una mejora de la SG con RTA en subgrupos específicos, como pacientes con CCE.
- Sin embargo, en otros escenarios, como en AC, los resultados no son concluyentes.

- **Relevancia para la práctica clínica:**

- Aunque los hallazgos en subgrupos son prometedores, la heterogeneidad en los resultados limita la aplicabilidad generalizada de la RTA. Dado que la SG es la prioridad máxima para los/las pacientes, se necesitan estudios adicionales bien diseñados para confirmar si el beneficio en SG justifica la implementación rutinaria de la RTA.

## **Supervivencia Libre de Recurrencia Loco-Regional (SLR)**

- **Evidencia actual:**

- Los estudios revisados no demuestran una mejora significativa con RTA en la reducción del FLR en comparación con la RTC. La evidencia es heterogénea y limitada en subgrupos como ACs.

- **Relevancia para la práctica clínica:**

- La incertidumbre en este desenlace, considerado crítico por los/las pacientes, debilita el argumento para una adopción generalizada de la RTA. Es necesario identificar los factores específicos que puedan predecir un beneficio en el control loco-regional.

## **Metástasis a distancia**

- **Evidencia actual:**

- No se han encontrado diferencias en la incidencia de metástasis a distancia entre RTA y RTC, lo que indica que la RTA no ha demostrado ventajas claras en la prevención de metástasis.

- **Relevancia para la práctica clínica:**

- Dado que la SLM es una prioridad crítica, la falta de evidencia sólida limita el valor de la RTA en este aspecto.

## **Neumonitis por radiación**

- **Evidencia actual:**

- La RTA reduce significativamente la incidencia de neumonitis severa y fatal (grados 3-5 y grado 5) en comparación con la RTC, especialmente cuando se combina con quimioterapia o inmunoterapia. Sin embargo, no hay diferencias consistentes en casos de neumonitis leve (grados 1-2).

- **Relevancia para la práctica clínica:**

- Aunque la neumonitis tiene menor prioridad para los/las pacientes (6/9), la reducción de neumonitis severa y fatal es un beneficio clínico importante, especialmente en pacientes en riesgo de complicaciones pulmonares graves. Este hallazgo respalda el uso de RTA en pacientes donde la toxicidad es una preocupación central.

### *Conclusión y recomendaciones*

- En el cáncer de pulmón la RTA no ofrece evidencia concluyente de mejoras significativas en los desenlaces priorizados como SLR, metástasis a distancia ni supervivencia libre de enfermedad, lo que limita su adopción generalizada en la práctica clínica para el cáncer de pulmón.
- Sin embargo, su efecto favorable sobre la SG en pacientes con CEE, así como la reducción significativa de neumonitis severa y fatal sugiere un valor específico de la RTA en pacientes seleccionados/as, como aquellos/as con mayor riesgo de toxicidad pulmonar o tratados con quimio-inmunoterapia.

## 6. Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio de evaluación indican que en pacientes con CCC la RTA tiene capacidad para mejorar varios aspectos en comparación con la RTC. En particular, la RTA puede mejorar el control locorregional de la enfermedad y reducir la toxicidad cutánea aguda, lo que podría traducirse en una mejor QoL a largo plazo. Sin embargo, es reseñable que los resultados en términos de SLR locorregional provienen principalmente de estudios retrospectivos por lo que deben interpretarse con cautela. En contraste, los estudios prospectivos que analizan la QoL y la toxicidad cutánea ofrecen una evidencia más robusta, proporcionando mayor confianza en estos resultados.

Comparando estos hallazgos con los de otros estudios, para el CCC el ensayo ARTFORCE (46), un estudio aleatorizado de fase III, confirmó que la RTA mejora el control locorregional y reduce la toxicidad en comparación con la RTC cuando se combina con cisplatino. Además, el estudio RadiomicRTA (47), un estudio prospectivo que utiliza IA para predecir resultados de toxicidad mostró que la RTA, combinada con análisis radiómico, tiene el potencial de personalizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos. Estos estudios refuerzan por tanto la evidencia sobre los beneficios de la RTA en términos de QoL y en reducción de la toxicidad.

Los resultados en pacientes con cáncer de pulmón indican que la RTA ofrece ventajas en la reducción de la neumonitis severa y fatal (grados 3-5 y grado 5) en comparación con la RTC. Sin embargo, no se han identificado diferencias consistentes en la incidencia de neumonitis leve (grados 1-2). Es importante tener en cuenta que los estudios incluidos en este análisis son estudios de cohortes retrospectivos, los cuales aportan una evidencia menos robusta por lo que estos resultados deben interpretarse con prudencia.

Estos hallazgos coinciden con los resultados de otros estudios, como el estudio retrospectivo publicado por Schwartz *et al.* (2019) (48) que expuso que la RTA reduce significativamente la incidencia de neumonitis severa y fatal en comparación con la RTC, especialmente en combinación con quimioterapia o inmunoterapia. No obstante, se destaca la necesidad de estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos y proporcionar una evidencia más sólida.

Otro aspecto por destacar en el tratamiento del cáncer de pulmón es que la RTA ha mostrado resultados diferenciados dependiendo del tipo

histológico del tumor. En el caso del AC, los hallazgos de este estudio indican que la diferencia en la supervivencia en pacientes tratados con RTA no ofrecen una ventaja clara sobre los tratados con RTC. Estos resultados son consistentes con los reportados por van Elmpt *et al.* (2012) (49) que, en un estudio prospectivo sobre la viabilidad de la RTA en cáncer de pulmón, tampoco encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre ambos métodos. De manera similar, Sonke *et al.* (2019) (50) en su análisis de la implementación clínica de la RTA en cáncer de pulmón, observaron beneficios limitados en términos de supervivencia para AC, reforzando la idea de que la RTA puede no ser significativamente más eficaz que la RTC en este subgrupo.

Por otro lado, se ha observado una mejora significativa en la supervivencia con RTA (HR 0,683) en el CCE, lo que indica que la RTA podría ser más eficaz en este tipo de cáncer. Este hallazgo está respaldado por el estudio de Guckenberger *et al.* (2011) (51) un ensayo clínico fase II que evaluó la eficacia de la RTA en cáncer de pulmón y encontró una mejora significativa en la supervivencia y una reducción de la toxicidad en comparación con la RTC en pacientes con CCE. Además, Higgins *et al.* (2017) (52) reportaron que la RTA mejoró significativamente los resultados clínicos y redujo la toxicidad en pacientes con CCE.

Este informe de ETS presenta ciertas limitaciones que conviene tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Por una parte, los criterios aplicados para la selección de estudios, como la inclusión de estudios publicados a partir de 2010, podrían haber excluido algunos estudios del análisis, lo que podría haber influido en las conclusiones. Sin embargo, según los datos aportados por la revisión de Lindegaardt *et al.* (2023) (19) es a partir de 2015 cuando se produce un incremento importante en la publicación de estudios sobre RTA, por lo que el riesgo de omisión de información relevante es limitado.

Por otra parte, a pesar del esfuerzo realizado por incluir a los/las pacientes en este estudio de evaluación, el número de personas que aceptaron participar es escaso, lo que limita su representatividad.

En cuanto al análisis, la heterogeneidad de los estudios ha dificultado la realización de un análisis cuantitativo mediante MA, lo que hubiese permitido la combinación de estudios individuales, mejorando así la precisión y la exactitud de los datos estimados en estudios individuales y el incremento del poder estadístico global para detectar un efecto.

Este estudio de evaluación incluye estudios tanto de diseño retrospectivo como prospectivo. Dado que los estudios retrospectivos presentan un mayor riesgo de sesgo de selección aportan evidencia menos robusta que

los estudios prospectivos. Esta es la justificación por el que en la RS de Lindegaardt *et al.* (2023) (19) se incluyeron sólo estudios prospectivos. Sin embargo, en esta evaluación se ha decidido incluir estudios retrospectivos con el objeto de maximizar el número de estudios a evaluar, pero haciendo hincapié tanto del diseño de los estudios como la calidad metodológica de los mismos a la hora de considerar la validez de los resultados y la solidez de las conclusiones.

Como puntos fuertes de este estudio de evaluación, podemos destacar la exhaustividad de la búsqueda bibliográfica realizada. Esta se llevó a cabo en dos fases, en una primera fase para informes de ETS y RS y en una segunda fase para estudios científicos primarios.

Además, se ha llevado a cabo un riguroso proceso de selección mediante revisión por pares con cegamiento entre las personas revisoras, lo que aumenta la validez del estudio.

La aplicabilidad de los resultados obtenidos en estudios sobre la efectividad de la RTA en las patologías analizadas depende de varios factores relacionados con los/las pacientes, los diseños de los estudios, las características del tratamiento y el contexto clínico.

Entre las características de los/las pacientes, la distribución de los estadios tumorales, la edad, el estado funcional y las comorbilidades influyen en la extrapolación de los resultados a la práctica clínica. Asimismo, la diversidad y representatividad de las poblaciones incluidas en los estudios es clave para garantizar su aplicabilidad.

En cuanto al diseño de los estudios, la calidad metodológica y la duración del seguimiento son determinantes. Los ECAs proporcionan evidencia robusta, pero sus criterios restrictivos pueden limitar la generalización, mientras que los estudios observacionales, aunque más representativos, presentan mayor riesgo de sesgos.

Las especificidades del tratamiento, como la tecnología empleada (IMRT, arcoterapia volumétrica de intensidad modulada) y los ajustes adaptativos, también condicionan los resultados, así como la experiencia del personal y la infraestructura disponible, especialmente en entornos con recursos limitados.

Es por ello por lo que la aplicabilidad de los resultados de la RTA requiere un análisis crítico de las características de los/las pacientes, los diseños de los estudios, los tratamientos y el contexto clínico, para asegurar que las recomendaciones basadas en evidencia sean relevantes y transferibles a la práctica diaria.

Este estudio ha permitido reconocer algunos aspectos sobre los que existe mayor incertidumbre. La implementación de RTA en el sistema sanitario podría implicar costes iniciales elevados, especialmente en términos de infraestructura tecnológica y personal capacitado. Sin embargo, estos costes deben evaluarse frente a los beneficios a largo plazo, como la reducción de recurrencia locorregional y la mejora de la QoL. Por ello, sería interesante la realización de un análisis de coste-efectividad detallado para evaluar la viabilidad de la RTA.

La RTA requiere de un equipamiento avanzado y de una infraestructura tecnológica, lo que podría condicionar la disponibilidad de la tecnología y el acceso. Por lo que para su implementación en el sistema sanitario sería importante tener en consideración criterios de equidad en el acceso a la tecnología.

La adopción de la RTA en la práctica clínica requerirá una capacitación adecuada de los/las profesionales de medicina y radiofísica, especialmente en la planificación del tratamiento radioterápico. Es por ello por lo que la capacitación y la estandarización en la práctica de RTA serán elementos clave para su integración efectiva en los sistemas sanitarios.

# 7. Conclusiones

## 7.1. Conclusiones para la práctica clínica

### 7.1.1. Conclusiones sobre la radioterapia adaptativa en pacientes con linfoma

No se ha encontrado evidencia que compare la efectividad, eficacia o seguridad de la RTA frente a la RTC en pacientes con linfoma.

### 7.1.2. Conclusiones sobre la radioterapia adaptativa en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

La **RTA** en pacientes con **CCC** tiene potencial para mejorar algunos aspectos frente a la RTC, especialmente en lo que respecta al **control locorregional** de la enfermedad, a la **disminución de la toxicidad cutánea aguda** y a una  **posible mejora de la QoL a largo plazo**.

Los prometedores resultados en SLR locorregional proceden de estudios retrospectivos con riesgo de sesgo de selección por lo que deben de interpretarse con cautela. Sin embargo, los estudios que analizan la QoL y la toxicidad cutánea son estudios prospectivos que ofrecen una evidencia robusta lo que proporciona una mayor confianza en los resultados.

### 7.1.3. Conclusiones sobre la radioterapia adaptativa en pacientes con cáncer de pulmón

En pacientes con cáncer de pulmón la RTA ofrece ventajas significativas en la **SG en pacientes con CEE** y en la **reducción de neumonitis severa y fatal (grados 3-5 y grado 5)** en comparación con la RTC, especialmente en escenarios de tratamiento combinado con quimioterapia o inmunoterapia. Esto puede estar relacionado con el ajuste más preciso de volúmenes diana y márgenes de radiación, disminuyendo la toxicidad en tejidos sanos. Sin embargo, no hay diferencias consistentes en neumonitis leve (grado 1-2).

Los estudios realizados hasta la actualidad son estudios de cohortes retrospectivos, con posibles sesgos de selección, por lo que la robustez de la evidencia no está asegurada y por ello estos resultados ofrecen una confianza limitada.

## 7.2. Conclusiones para la investigación

La RTA es una tecnología prometedora que busca mejorar la precisión del tratamiento oncológico y reducir los efectos secundarios. Sin embargo, para consolidar su papel en la práctica clínica, es fundamental abordar varias necesidades de investigación.

Se requieren estudios más rigurosos, especialmente ensayos clínicos de alta calidad, que evalúen su eficacia en distintos tipos de cáncer y en escenarios más amplios. Además, es crucial enfocarse en resultados que realmente importan a los/las pacientes, como la QoL y la supervivencia a largo plazo. También es indispensable explorar el impacto económico de la RTA para garantizar su accesibilidad y sostenibilidad.

Por último, el desarrollo de tecnologías complementarias, como algoritmos de IA y protocolos estandarizados, junto con una colaboración multidisciplinaria, permitirá optimizar su implementación y maximizar sus beneficios en la atención oncológica.

## 8. Referencias bibliográficas

1. García-Mollá R, Sánchez Rubio P, Bonaque Alandí J, Carrasco Herrera MA, Lliso Valverde F. Implementación y uso clínico de la radioterapia adaptativa. Informe del grupo de trabajo de radioterapia adaptativa de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM). Rev Física Médica. 2021;22(1):123-166. <https://doi.org/10.37004/sefm/2021.22.1.004>
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26980727; PMCID: PMC4874220.
3. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011 Nov 22;105(11):1684-92. doi: 10.1038/bjc.2011.450. PMID: 22045184.
4. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. PMID: 22835603.
5. Nieto, W. G., *et al.* Avances en el tratamiento de los linfomas: Terapias dirigidas y CAR-T. Revista Española de Hematología y Oncología. 2020, 35(2), 45-56.
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Tumores de cabeza y cuello - O.R.L. 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/orl>
7. La prevalencia del cáncer en España a 31-12-2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021. Disponible en: <https://www.redecan.org/storage/documents/7e2ebf44-6440-4c69-b4e5-bff37d4f5420.pdf>
8. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Depósito Legal: M-3222-2024. ISBN: 978-84-09-58445-1. Disponible en: <https://seom.org/150025-seom/210347-las-cifras-del-cancer-dia-mundial-2024>
9. Herbst RS, Morgenstern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature. 2018 Jan 24;553(7689):446-454. doi: 10.1038/nature25183. PMID: 29364287.
10. Hanna, N. H., & Einhorn, L. H. Current Approaches to Small Cell Lung Cancer. The Oncologist. 2020, 15(3), 229-237.
11. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT

- Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793. PMID: 31995683.
- 12. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1-19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1\_1. PMID: 26667336.
  - 13. Puñal-Ribóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t; 2016.
  - 14. Rada G, Pérez D, Araya-Quintanilla F, Ávila C, Bravo-Soto G, Bravo-Jeria R, et al. Epistemonikos project. Epistemonikos: a comprehensive database of systematic reviews for health decision-making. *BMC Med Res Methodol.* 2020 Nov 30;20(1):286. doi: 10.1186/s12874-020-01157-x. PMID: 33256642; PMCID: PMC7708132.
  - 15. Sampson M, Zhang L, Morrison A, Barrowman NJ, Clifford TJ, Platt RW, et al. An alternative to the hand searching gold standard: validating methodological search filters using relative recall. *BMC Med Res Methodol.* 2006 Jul 18;6:33. doi: 10.1186/1471-2288-6-33. PMID: 16848895.
  - 16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.
  - 17. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSDEBA.
  - 18. Toledo Chávarri A, Alvarez Perez Y, Triñanes Pego Y, Reviriego Rodrigo E, Perestelo Pérez L, Serrano Aguilar P. Algoritmo para la toma de decisiones sobre la participación de pacientes en informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud. 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
  - 19. Lindegaard AM, Håkansson K, Bernsdorf M, Gothelf AB, Kristensen CA, Specht L, et al. A systematic review on clinical adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2023 Nov;62(11):1360-1368. doi: 10.1080/0284186X.2023.2245555. PMID: 37560990.
  - 20. Hamming-Vrieze O, Sonke JJ. ARTFORCE: Individualised treatment and prediction of response in head-neck and lung cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 2014;111(null):S43-S44.

21. de Leeuw A, Giralt J, Tao Y, Benavente S. Adaptive and dose redistributed radiotherapy in head and neck cancer: ARTFORCE RCT phase III results. *Radiotherapy and oncology* 2023; 182: S706-S707.
22. Leeuw AD, Giralt J, Tao Y, Benavente S. Acute Toxicity in ARTFORCE: a Randomized Phase III Dose-Painting Trial in Head and Neck Cancer. *International journal of radiation oncology biology physics* 2022;114(3):S98.
23. Balermpas P. MRI-Guided Adaptive Radiotherapy for Reducing Xerostomia in Head and Neck Cancer (MARTHA-Trial) (MARTHA). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03972072. Updated August 9, 2024. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972072>
24. University of Texas Southwestern Medical Center. A Prospective Study of Daily Adaptive Radiotherapy to Better Organ-at-Risk Doses in Head and Neck Cancer (DARTBOARD). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04883281. Updated September 19, 2024. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883281>
25. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Adaptive RadioTherapy for OroPharynx Cancer (ART-OPC). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04901234. Updated December 12, 2023. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04901234>
26. Ghosh Laskar S, Sinha S, Kumar A, Samanta A, Mohanty S, Kale S, et al. Reducing Salivary Toxicity with Adaptive Radiotherapy (ReSTART): A Randomized Controlled Trial Comparing Conventional IMRT to Adaptive IMRT in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2024 Jun;36(6):353-361. doi: 10.1016/j.clon.2024.03.015. PMID: 38575432
27. Belshaw L, Agnew CE, Irvine DM, Rooney KP, McGarry CK. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer reduces the requirement for rescans during treatment due to spinal cord dose. *Radiat Oncol*. 2019 Nov 1;14(1):189. doi: 10.1186/s13014-019-1400-3. PMID: 31675962.
28. Farina E, Ferioli M, Castellucci P, Farina A, Zanirato Rambaldi G, Cilla S, Cammelli S, Fanti S, Morganti AG. 18F-Fdg-PET-guided Planning and Re-Planning (Adaptive) Radiotherapy in Head and Neck Cancer: Current State of Art. *Anticancer Res*. 2017 Dec;37(12):6523-6532. doi: 10.21873/anticanc-res.12108. PMID: 29187426.
29. No authors. Establishment of adaptive radiotherapy by deformable image registration using planning-CT and cone-beam CT. UMIN Clinical Trials Registry. 2016. Available: [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?receptno=R000029064](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?receptno=R000029064)
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057.

31. Ramella S, Fiore M, Silipigni S, Zappa MC, Jaus M, Alberti AM, *et al.* Local Control and Toxicity of Adaptive Radiotherapy Using Weekly CT Imaging: Results from the LARTIA Trial in Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017 Jul;12(7):1122-1130. doi: 10.1016/j.jtho.2017.03.025. PMID: 28428149.
32. Tvilum M, Khalil AA, Møller DS, Hoffmann L, Knap MM. Clinical outcome of image-guided adaptive radiotherapy in the treatment of lung cancer patients. *Acta Oncol.* 2015;54(9):1430-7. doi: 10.3109/0284186X.2015.1062544. PMID: 26206515.
33. Yang H, Hu W, Wang W, Chen P, Ding W, Luo W. Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jan 1;85(1):e47-54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.033. PMID: 23122981.
34. Chen AM, Daly ME, Cui J, Mathai M, Benedict S, Purdy JA. Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. *Head Neck.* 2014 Nov;36(11):1541-6. doi: 10.1002/hed.23477. PMID: 23996502.
35. Chen AM, Yoshizaki T, Hsu S, Mikaeilian A, Cao M. Image-guided adaptive radiotherapy improves acute toxicity during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *J Radiat Oncol.* 2018; 7: 139-145. <https://doi.org/10.1007/s13566-017-0336-1>
36. Luo Y, Qin Y, Lang J. Effect of adaptive replanning in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy: a propensity score matched analysis. *Clin Transl Oncol.* 2017 Apr;19(4):470-476. doi: 10.1007/s12094-016-1551-8. PMID: 27718153.
37. Maheshwari G, Dhanawat A, Kumar HS, Sharma N, Jakhar SL. Clinical and dosimetric impact of adaptive intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head-and-neck cancer. *J Cancer Res Ther.* 2020 Apr-Jun;16(3):600-604. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_928\_19. PMID: 32719274.
38. Chatterjee S, Maulik S, Prasath S, Arun B, Das A, Chakrabarty S, *et al.* Xerostomia quality of life and resource requirements following parotid sparing adaptive radiotherapy in head and neck cancers: Results of a prospective cohort study (Study ID CTRI/2017/11/010683). *Radiother Oncol.* 2022 Mar;168:250-255. doi: 10.1016/j.radonc.2022.01.020. PMID: 35093410.
39. Zhou X, Wang W, Zhou C, Zhu J, Ding W, Chen M, *et al.* Long-term outcomes of replanning during intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: An updated and expanded retrospective analysis. *Radiother Oncol.* 2022 May;170:136-142. doi: 10.1016/j.radonc.2022.03.007. PMID: 35288229.
40. Castelli J, Thariat J, Benezery K, Hasbini A, Gery B, Berger A, *et al.* Weekly Adaptive Radiotherapy vs Standard Intensity-Modulated Radiotherapy for Improving Salivary Function in Patients With Head and Neck Cancer: A

- Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Aug 1;9(8):1056-1064. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.1352. PMID: 37261806.
41. Uchinami Y, Yasuda K, Minatogawa H, Dekura Y, Nishikawa N, Kinoshita R, *et al.* Impact of adaptive radiotherapy on survival in locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol J.* 2024 Mar;42(1):74-82. doi: 10.3857/roj.2023.00374. PMID: 38549386.
  42. Møller DS, Lutz CM, Khalil AA, Alber M, Holt MI, Kandi M, *et al.* Survival benefits for non-small cell lung cancer patients treated with adaptive radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2022 Mar;168:234-240. doi: 10.1016/j.radonc.2022.01.039. PMID: 35121030.
  43. Tvilum M, Khalil AA, Møller DS, Hoffmann L, Knap MM. Clinical outcome of image-guided adaptive radiotherapy in the treatment of lung cancer patients. *Acta Oncol.* 2015;54(9):1430-7. doi: 10.3109/0284186X.2015.1062544. PMID: 26206515.
  44. Mushonga M, Ung Y, Louie AV, Cheung P, Poon I, Zhang L, Tsao MN. Unanticipated Radiation Replanning for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2023 May 27;8(6):101275. doi: 10.1016/j.adro.2023.101275. PMID: 38047222.
  45. Portal D, Lu SE, Piperdi H, Jabbour SK, Reyhan M. Adaptive Lung Radiation Therapy in the Era of Immunotherapy: A Single-Center Retrospective Study. *Adv Radiat Oncol.* 2023 Jul 10;9(1):101315. doi: 10.1016/j.adro.2023.101315. PMID: 38260217.
  46. Heukelom J, Hamming O, Bartelink H, Hoebers F, Giralt J, Herlestat T, *et al.* Adaptive and innovative Radiation Treatment FOR improving Cancer treatment outcome (ARTFORCE); a randomized controlled phase II trial for individualized treatment of head and neck cancer. *BMC Cancer.* 2013 Feb 22;13:84. doi: 10.1186/1471-2407-13-84. PMID: 23433435.
  47. Blumenfeld P, Arbit E, Den R, Salhab A, Falick Michaeli T, Wygoda M, *et al.* Real world clinical experience using daily intelligence-assisted online adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2024 Mar 30;19(1):43. doi: 10.1186/s13014-024-02436-3. Erratum in: *Radiat Oncol.* 2024 May 15;19(1):57. doi: 10.1186/s13014-024-02441-6. PMID: 38555453.
  48. Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, Chen Y, Zhang Y, Lewin J, *et al.* Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1;83(3):986-93. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.017. PMID: 22138459.
  49. van Elmpt W, Dekker A, Pasma K, *et al.* The added value of respiration-correlated cone beam CT (4D CBCT) in adaptive radiotherapy for lung cancer patients. *Radiother Oncol.* 2012;102(2):317-323.

50. Sonke JJ, Belderbos J. Adaptive radiotherapy for lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010 Apr;20(2):94-106. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.11.003. PMID: 20219547.
51. Guckenberger M, Richter A, Wilbert J, Flentje M, Partridge M. Adaptive radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer does not underdose the microscopic disease and has the potential to increase tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):e275-82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.067. PMID: 21497450.
52. Higgins KA, Chino JP, Marks LB, *et al.* Pre-treatment adaptive positron emission tomography (PET) for non-small-cell lung cancer (NSCLC): a prospective study. *Radiother Oncol.* 2017;123(3):412-417.

# 9. Anexos

## Anexo I. Estrategias de búsqueda

### Anexo I.1. Estrategia booleana línea por línea para RS en pacientes con cánceres de cabeza y cuello

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Pacientes con CCC	1	head* AND neck*
	2	craniofacial*
	3	“head-and-neck”
	4	#1 OR #2 OR #3
	5	sinonasal*
	6	nose OR nasal OR rhin*
	7	paranasal* OR frontal* OR ethmoid* OR sphenoid*
	8	sinus*
	9	#7 AND #8
	10	nasopharyn* OR oropharyn* OR laryn*
	11	tonsil* OR adenoid*
	12	oral OR mouth
	13	tongue* OR lingual*
	14	salivary* AND gland*
	15	parotid*
	16	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
	17	cancer* OR malignan* OR oncolog*
	18	tumor* OR tumour* OR neoplas*
	19	carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma*
	20	sarcoma*
	21	lymphoma*
	22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
	23	#16 AND #22
	24	“Head and neck cancer”[EET]
	25	“sinus cancer” OR “sinus carcinoma” OR “sinus adenocarcinoma”
	26	“sinus sarcoma” OR “sinus lymphoma”
	27	#23 OR #24 OR #25 OR #26

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Radioterapia adaptativa	28	adapt*
	29	replan* OR “re-planning”
	30	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	31	guidance OR guided OR correction
	32	#28 OR #29 OR #30 OR #31
	33	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	34	RTx OR XRT OR RT
	35	#33 OR #34
	36	#32 AND #35
RS	37	“critical review” OR “electronic search” OR “evidence-based analysis” OR “evidence-based review” OR “literature search” OR “meta analysis” OR “meta synthesis” OR “meta-analyse” OR “meta-analytic review” OR “meta-study” OR “meta-synthesis” OR “metaanalysis” OR “metasynthesis” OR “meta-analysis” OR “pooled effect” OR “random-effects model” OR “systematic quantitative review” OR “systematically searched” OR “systemic review” OR (review AND randomized) OR (systematic AND review) OR MEDLINE OR “literature review” OR PubMed
Query	38	#27 AND #36 AND #37
EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.		

**Anexo I.2. Estrategia booleana línea por línea para estudios primarios en pacientes con cánceres de cabeza y cuello**

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Pacientes con CCC	1	head* AND neck*
	2	craniofacial*
	3	“head-and-neck”
	4	#1 OR #2 OR #3
	5	sinonasal*
	6	nose OR nasal OR rhin*
	7	paranasal* OR frontal* OR ethmoid* OR sphenoid*
	8	sinus*
	9	#7 AND #8
	10	nasopharyn* OR oropharyn* OR laryn*
	11	tonsil* OR adenoid*
	12	oral OR mouth
	13	tongue* OR lingual*
	14	salivary* AND gland*
	15	parotid*
	16	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
	17	cancer* OR malignan* OR oncolog*
	18	tumor* OR tumour* OR neoplas*
	19	carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma*
	20	sarcoma*
	21	lymphoma*
	22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
	23	#16 AND #22
	24	“Head and neck cancer”[EET]
	25	“sinus cancer” OR “sinus carcinoma” OR “sinus adenocarcinoma”
	26	“sinus sarcoma” OR “sinus lymphoma”
	27	#23 OR #24 OR #25 OR #26

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Radioterapia adaptativa	28	adapt*
	29	replan* OR “re-planning”
	30	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	31	guidance OR guided OR correction
	32	#28 OR #29 OR #30 OR #31
	33	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	34	RTx OR XRT OR RT
	35	#33 OR #34
	36	#32 AND #35
Query	37	#27 AND #36

ET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.

## Anexo I.3. Estrategia booleana línea por línea para IETS en pacientes con cánceres de cabeza y cuello

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Pacientes con CCC	1	head* AND neck*
	2	craniofacial*
	3	“head-and-neck”
	4	#1 OR #2 OR #3
	5	sinonasal*
	6	nose OR nasal OR rhin*
	7	paranasal* OR frontal* OR ethmoid* OR sphenoid*
	8	sinus*
	9	#7 AND #8
	10	nasopharyn* OR oropharyn* OR laryn*
	11	tonsil* OR adenoid*
	12	oral OR mouth
	13	tongue* OR lingual*
	14	salivary* AND gland*
	15	parotid*
	16	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
	17	cancer* OR malignan* OR oncolog*
	18	tumor* OR tumour* OR neoplas*
	19	carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma*
	20	sarcoma*
	21	lymphoma*
	22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
	23	#16 AND #22
	24	“Head and neck cancer”[EET]
	25	“sinus cancer” OR “sinus carcinoma” OR “sinus adenocarcinoma”
	26	“sinus sarcoma” OR “sinus lymphoma”
	27	#23 OR #24 OR #25 OR #26

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Radioterapia adaptativa	28	adapt*
	29	replan* OR “re-planning”
	30	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	31	#28 OR #29 OR #30
	32	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	33	RTx OR XRT OR RT
	34	#32 OR #33
	35	#31 AND #34
IETS	36	(technolog* AND (assessment* OR report*)) OR “HTA assessment” OR “HTA report”
Query	38	#27 AND #35 AND #36
EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.		

## Anexo I.4. Estrategia booleana línea por línea para RS en pacientes con linfoma

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Pacientes con linfoma	1	lymphoma* OR “non-hodgkin” OR “non-hodgkin’s” OR “non hodgkin” OR “non-hodgkins” OR nhl OR nhls
	2	“b-cell” AND lymphoma
	3	“t-nhl”
	4	ctcl*
	5	aitl* OR ailt*
	6	“t-cell” OR “t cell”
	7	“leukemia-lymphoma” OR “leukemia lymphoma” OR leukemialymphoma* OR “leukemia/lymphoma” OR “leukaemia-lymphoma” OR “leukaemia lymphoma” OR leukaemialymphoma* OR “leukaemia/lymphoma” OR leukaemialymphoma*
	8	#6 AND #7
	9	atll
	10	t - lymphoblastic
	11	(( “t-cell” OR “t cell” ) AND lymphoblastic*)
	12	#10 OR #11
	13	“lymphoma-leukemia” OR “lymphoma leukemia” OR lymphomaleukemia* OR “lymphoma/leukemia” OR “lymphoma-leukaemia” OR “lymphoma leukaemia” OR lymphomaleukaemia* OR “lymphoma/leukaemia” OR lymphomaleukaemia*
	14	#12 AND (#7 OR #13)
	15	“b-nhl” OR Burkitt* OR hodgkin*
	16	“Lymphomas”[EET]
	17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #12 OR #14 OR #15 OR #16

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Radioterapia adaptativa	18	adapt*
	19	replan* OR “re-planning”
	20	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	21	guidance OR guided OR correction
	22	#18 OR #19 OR #20 OR #21
	23	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	24	RTx OR XRT OR RT
	25	#23 OR #24
	26	#22 AND #25
RS	27	“critical review” OR “electronic search” OR “evidence-based analysis” OR “evidence-based review” OR “literature search” OR “meta analysis” OR “meta synthesis” OR “meta-analyse” OR “meta-analytic review” OR “meta-study” OR “meta-synthesis” OR “metaanalysis” OR “metasynthesis” OR “meta-analysis” OR “pooled effect” OR “random-effects model” OR “systematic quantitative review” OR “systematically searched” OR “systemic review” OR (review AND randomized) OR (systematic AND review) OR MEDLINE OR “literature review” OR PubMed
Query	28	#17 AND #26 AND #27
EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.		

## Anexo I.5. Estrategia booleana línea por línea para estudios primarios en pacientes con linfoma

<b>Componente de la pregunta</b>	<b>#</b>	<b>Estrategia booleana</b>
Pacientes con linfoma	1	lymphoma* OR “non-hodgkin” OR “non-hodgkin’s” OR “non hodgkin” OR “non-hodgkins” OR nhl OR nhls
	2	“b-cell” AND lymphoma
	3	“t-nhl”
	4	ctcl*
	5	aitl* OR ailt*
	6	“t-cell” OR “t cell”
	7	“leukemia-lymphoma” OR “leukemia lymphoma” OR leukemialymphoma* OR “leukemia/lymphoma” OR “leukaemia-lymphoma” OR “leukaemia lymphoma” OR leukaemialymphoma* OR “leukaemia/lymphoma” OR leukaemialymphoma*
	8	#6 AND #7
	9	atll
	10	t - lymphoblastic
	11	(( “t-cell” OR “t cell” ) AND lymphoblastic*)
	12	#10 OR #11
	13	“lymphoma-leukemia” OR “lymphoma leukemia” OR lymphomaleukemia* OR “lymphoma/leukemia” OR “lymphoma-leukaemia” OR “lymphoma leukaemia” OR lymphomaleukaemia* OR “lymphoma/leukaemia” OR lymphomaleukaemia*
	14	#12 AND (#7 OR #13)
	15	“b-nhl” OR Burkitt* OR hodgkin*
	16	“Lymphomas”[EET]
	17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #12 OR #14 OR #15 OR #16

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Radioterapia adaptativa	18	adapt*
	19	replan* OR “re-planning”
	20	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	21	guidance OR guided OR correction
	22	#18 OR #19 OR #20 OR #21
	23	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	24	RTx OR XRT OR RT
	25	#23 OR #24
	26	#22 AND #25
Query	26	#17 AND #25
EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.		

## Anexo I.6. Estrategia booleana línea por línea para IETS en pacientes con linfoma

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Pacientes con linfoma	1	lymphoma* OR “non-hodgkin” OR “non-hodgkin’s” OR “non hodgkin” OR “non-hodgkins” OR nhl OR nhls
	2	“b-cell” AND lymphoma
	3	“t-nhl”
	4	ctcl*
	5	aitl* OR ailt*
	6	“t-cell” OR “t cell”
	7	“leukemia-lymphoma” OR “leukemia lymphoma” OR leukemialymphoma* OR “leukemia/lymphoma” OR “leukaemia-lymphoma” OR “leukaemia lymphoma” OR leukaemialymphoma* OR “leukaemia/lymphoma” OR leukaemialymphoma*
	8	#6 AND #7
	9	atll
	10	t - lymphoblastic
	11	(( “t-cell” OR “t cell” ) AND lymphoblastic*)
	12	#10 OR #11
	13	“lymphoma-leukemia” OR “lymphoma leukemia” OR lymphomaleukemia* OR “lymphoma/leukemia” OR “lymphoma-leukaemia” OR “lymphoma leukaemia” OR lymphomaleukaemia* OR “lymphoma/leukaemia” OR lymphomaleukaemia*
	14	#12 AND (#7 OR #13)
	15	“b-nhl” OR Burkitt* OR hodgkin*
	16	“Lymphomas”[EET]
	17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #12 OR #14 OR #15 OR #16

<b>Componente de la pregunta</b>	<b>#</b>	<b>Estrategia booleana</b>
Radioterapia adaptativa	18	adapt*
	19	replan* OR “re-planning”
	20	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	21	guidance OR guided OR correction
	22	#18 OR #19 OR #20 OR #21
	23	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	24	RTx OR XRT OR RT
	25	#23 OR #24
	26	#22 AND #25
IETS	27	(technolog* AND (assessment* OR report*)) OR “HTA assessment” OR “HTA report”
Query	28	#17 AND #26 AND #27
EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.		

## Anexo I.7. Estrategia booleana línea por línea para RS en pacientes con cáncer de pulmón

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Pacientes con carcinoma de pulmón	1	lung* OR pulmon* OR bronch* OR alveol*
	2	carcinoma OR carcinomas
	3	#1 AND #2
	4	nonsmall* OR “non-small” OR “non-small-cell”
	5	cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR oncolog*
	6	#4 AND #5
	7	“small-cell” OR “small cell”
	8	#7 AND #5
	9	#1 AND #5
	10	sclc OR “ld-sclc” OR “es-sclc” OR nsclc*
	11	#3 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10
	12	“Lung cancer”[EET]
	13	#11 OR #12
Radioterapia adaptativa	14	adapt*
	15	replan* OR “re-planning”
	16	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	17	guidance OR guided OR correction
	18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
	19	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	20	RTx OR XRT OR RT
	21	#19 OR #20
	22	#18 AND #21
RS	23	“critical review” OR “electronic search” OR “evidence-based analysis” OR “evidence-based review” OR “literature search” OR “meta analysis” OR “meta synthesis” OR “meta-analyse” OR “meta-analytic review” OR “meta-study” OR “meta-synthesis” OR “metaanalysis” OR “metasynthesis” OR “meta-analysis” OR “pooled effect” OR “random-effects model” OR “systematic quantitative review” OR “systematically searched” OR “systematic review” OR (review AND randomized) OR (systematic AND review) OR MEDLINE OR “literature review” OR PubMed
Query	24	#13 AND #22 AND #23
EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.		

## Anexo I.8. Estrategia booleana línea por línea para estudios primarios en pacientes con cáncer de pulmón

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Pacientes con carcinoma de pulmón	1	lung* OR pulmon* OR bronch* OR alveol*
	2	carcinoma OR carcinomas
	3	#1 AND #2
	4	nonsmall* OR “non-small” OR “non-small-cell”
	5	cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR oncolog*
	6	#4 AND #5
	7	“small-cell” OR “small cell”
	8	#7 AND #5
	9	#1 AND #5
	10	sclc OR “ld-sclc” OR “es-sclc” OR nsclc*
	11	#3 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10
	12	“Lung cancer”[EET]
	13	#11 OR #12
Radioterapia adaptativa	14	adapt*
	15	replan* OR “re-planning”
	16	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	17	#14 OR #15 OR #16
	18	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	19	RTx OR XRT OR RT
	20	#17 OR #19
	21	#18 AND #20
Query	24	#13 AND #21

EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.

## Anexo I.9. Estrategia booleana línea por línea para IETS en pacientes con cáncer de pulmón

Componente de la pregunta	#	Estrategia booleana
Pacientes con carcinoma de pulmón	1	lung* OR pulmon* OR bronch* OR alveol*
	2	carcinoma OR carcinomas
	3	#1 AND #2
	4	nonsmall* OR “non-small” OR “non-small-cell”
	5	cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR oncolog*
	6	#4 AND #5
	7	“small-cell” OR “small cell”
	8	#7 AND #5
	9	#1 AND #5
	10	sclc OR “ld-sclc” OR “es-sclc” OR nsclc*
	11	#3 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10
	12	“Lung cancer”[EET]
	13	#11 OR #12
Radioterapia adaptativa	14	adapt*
	15	replan* OR “re-planning”
	16	online* OR “on-line” OR offline* OR “off-line”
	17	guidance OR guided OR correction
	18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
	19	radiother* OR radiation* OR irradiation*
	20	RTx OR XRT OR RT
	21	#19 OR #20
	22	#18 AND #21
IETS	23	(technolog* AND (assessment* OR report*)) OR “HTA assessment” OR “HTA report”
Query	24	#13 AND #22 AND #23

EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Consiste en varios descriptores, organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionados entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.

## Anexo II. Resultados de las búsquedas sistemáticas

### Antecedentes

El proceso de búsqueda de evidencia fue desarrollado en el contexto del proyecto efectividad y seguridad de la RTA en CCC, linfoma y pulmón para OSTEBA, acerca de la eficacia, efectividad y seguridad del uso la RTA en pacientes con CCC, linfoma y carcinoma de pulmón.

Para esto se priorizaron tres preguntas clínicas para las cuales el equipo de metodología de investigación de la Fundación Epistemonikos desarrolló estrategias y ejecutó las búsquedas en las bases de datos electrónicas solicitadas.

Las preguntas priorizadas fueron:

1. En pacientes con CCC, ¿cuál es la eficacia, efectividad y la seguridad de la RTA en comparación con la RTC?
2. En pacientes con linfomas, ¿cuál es la eficacia, efectividad y la seguridad de la RTA en comparación con la RTC?
3. En pacientes con carcinomas de pulmón, ¿cuál es la eficacia y la seguridad de la RTA en comparación con la RTC?

### Métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos de Epistemonikos. La identificación de estudios primarios fue complementada con una búsqueda específica en las bases de datos Medline (Pubmed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y Embase.

La identificación de informes de ETS se realizó en la International HTA database.

### Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda de literatura se utilizarán los términos de la taxonomía *Epistemonikos Evidence Terms* (EET). Estos términos están integrados en un sistema jerárquico que permite recuperar evidencia con distintos niveles de exhaustividad a través de métodos tradicionales (estrategia booleana) y/o clasificadores automáticos.

El desempeño de las estrategias de búsqueda booleana y de los clasificadores automáticos de cada término de la taxonomía o EET, fueron evaluados a través del método de recuperación relativa (*relative recall*). Esto permite determinar la ratio entre las referencias recuperadas a través de la estrategia de búsqueda propuesta y un conjunto de estudios de referencias relevantes o *gold standard*, definido a partir de las referencias incluidas en RS relacionadas.

A modo de ejemplo, una estrategia de búsqueda booleana con una sensibilidad del 99 % permite identificar el 99 % de las referencias incluidas en el conjunto de estudios primarios definido como *gold standard*. De igual manera, si el clasificador automático de un término EET tiene una sensibilidad del 95 %, nos estaría indicando que es capaz de identificar el 95 % de las referencias incluidas en el conjunto de estudios definido como *gold standard*.

En la siguiente sección se reportan los resultados de la búsqueda de evidencia para cada una de las preguntas priorizadas.

## Resultados

### 1. Radioterapia adaptativa en pacientes con CCC

Para la pregunta «*En pacientes con CCC, ¿cuál es la eficacia o efectividad de la RTA en comparación con la RTC?*». Se realizaron búsquedas de evidencia para RS, estudios primarios y GPCs e informes de ETS.

Para las búsquedas se consideraron los siguientes componentes de la pregunta clínica:

Población	Pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
Intervención	Radioterapia adaptativa.

#### 1.1. Características y resultados de la búsqueda de RS

Estrategia	Estrategia booleana
Fuente	Epistemonikos database.
Fecha búsqueda	Abril de 2024.
Filtros y restricciones	Revisiones sistemáticas.
Resultados estrategia booleana	87 referencias.
Resultados clasificadores	No aplica.
Link Collaboratron	Collaboratron.

## 1.2. Características y resultados de la búsqueda de estudios primarios

Estrategia	Estrategia booleana (ver <a href="#">Anexo I.2</a> ).
Fuente	Epistemonikos database, /Medline (Pubmed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y Embase.
Fecha búsqueda	Desde enero de 2010 hasta mayo de 2024.
Filtros y restricciones	Inglés, búsqueda por título y resumen, publicaciones de revistas, excluyendo registros de congresos, revisiones sistemáticas, cartas al editor.
Resultados estrategia booleana	1853 referencias.
Resultados clasificadores automáticos	278 referencias.
Link Collaboratron	<a href="#">Collaboratron</a> .

## 1.3. Características y resultados de la búsqueda de informes de ETS

Estrategia	Estrategia booleana (ver <a href="#">Anexo I.3</a> ).
Fuente	Epistemonikos database, Medline (Pubmed), Embase y HTA database.
Fecha búsqueda	Junio de 2024.
Filtros y restricciones	Evaluación de tecnologías sanitarias.
Resultados estrategia booleana	196 referencias.
Resultados clasificadores	No aplica.
Link Collaboratron	<a href="#">Collaboratron</a> .

## 2. Radioterapia adaptativa en pacientes con linfoma

Para la pregunta «*En pacientes con linfomas, ¿cuál es la eficacia o efectividad de la RTA en comparación con la RTC?*». Se realizaron búsquedas de evidencia para RS, estudios primarios y GPCs e informes de ETS.

Para las búsquedas se consideraron los siguientes componentes de la pregunta clínica:

Población	Pacientes con linfomas.
Intervención	Radioterapia adaptativa.

## 2.1. Características y resultados de la búsqueda de RS

Estrategia	Estrategia booleana (ver <a href="#">Anexo I.4</a> ).
Fuente	Epistemonikos database.
Fecha búsqueda	Abril de 2024.
Filtros y restricciones	Revisiones sistemáticas.
Resultados estrategia booleana	20 referencias.
Resultados clasificadores	No aplica.
Link Collaboratron	<a href="#">Collaboratron</a> .

## 2.2. Características y resultados de la búsqueda de estudios primarios

Estrategia	Estrategia booleana (ver <a href="#">Anexo I.5</a> ).
Fuente	Epistemonikos database, Medline (Pubmed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y Embase.
Fecha búsqueda	Desde enero de 2010 hasta mayo de 2024.
Filtros y restricciones	Inglés, búsqueda por título y resumen, publicaciones de revistas, excluyendo registros de congresos, revisiones sistemáticas, cartas al editor.
Resultados estrategia booleana	424 referencias.
Resultados clasificadores automáticos	10 referencias.
Link Collaboratron	<a href="#">Collaboratron</a> .

## 2.3. Características y resultados de la búsqueda de informes de ETS

Estrategia	Estrategia booleana (ver <a href="#">Anexo I.6</a> ).
Fuente	Epistemonikos database, Medline (Pubmed), Embase y HTA database.
Fecha búsqueda	Junio de 2024.
Filtros y restricciones	Evaluación de tecnologías sanitarias.
Resultados estrategia booleana	48 referencias.
Resultados clasificadores	No aplica.
Link Collaboratron	<a href="#">Collaboratron</a> .

### 3. Radioterapia adaptativa en pacientes con carcinomas de pulmón

Para la pregunta «*En pacientes con carcinomas de pulmón, ¿cuál es la eficacia o efectividad de la RTA en comparación con la RTC?*». Se realizaron búsquedas de evidencia para RS, estudios primarios y GPCs e informes de ETS.

Para las búsquedas se consideraron los siguientes componentes de la pregunta clínica:

Población	Pacientes con carcinomas de pulmón.
Intervención	Radioterapia adaptativa.

#### 3.1. Características y resultados de la búsqueda de revisiones sistemáticas

Estrategia	Estrategia booleana (ver <a href="#">Anexo 1.7</a> ).
Fuente	Epistemonikos database.
Fecha búsqueda	Abril de 2024.
Filtros y restricciones	Revisiones sistemáticas.
Resultados estrategia booleana	65 referencias.
Resultados clasificadores	No aplica.
Link Collaboratron	<a href="#">Collaboratron</a> .

#### 3.2. Características y resultados de la búsqueda de estudios primarios

Estrategia	Estrategia booleana (ver <a href="#">Anexo I.8</a> ).
Fuente	Epistemonikos database, Medline (Pubmed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y Embase.
Fecha búsqueda	Desde enero de 2010 hasta mayo de 2024.
Filtros y restricciones	Inglés, búsqueda por título y resumen, publicaciones de revistas, excluyendo registros de congresos, revisiones sistemáticas, cartas al editor.
Resultados estrategia booleana	3185 referencias.
Resultados clasificadores automáticos	304 referencias.
Link Collaboratron	<a href="#">Collaboratron</a> .

### 3.3. Características y resultados de la búsqueda de informes de ETS

Estrategia	Estrategia booleana (ver <a href="#">Anexo I.9</a> )
Fuente	Epistemonikos database, Medline (Pubmed), Embase y HTA database.
Fecha búsqueda	Junio de 2024.
Filtros y restricciones	Evaluación de tecnologías sanitarias.
Resultados estrategia booleana	251 referencias.
Resultados clasificadores	No aplica.
Link Collaboratron	<a href="#">Collaboratron</a> .

## Anexo III. Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios

La herramienta FLC 3.0 (17) incluye seis áreas que determinan la calidad de los estudios (pregunta de investigación, método, resultados, conclusiones, conflicto de interés, validez externa). Los criterios se clasifican como «Sí» cuando se cumplen la mayoría de los criterios del área, «Parcialmente» cuando se cumplen algunos de los criterios y «No» cuando no se cumplen la mayoría de los criterios de esa área.

La valoración de la calidad de los estudios seleccionados ha proporcionado los siguientes resultados:

## Cáncer de cabeza y cuello

Referencia	Diseño del estudio	Pregunta	Métodos	Resultados	Conclusiones	Conflictos de interés	Validez externa	Calidad del estudio
Yang 2013	Cohortes	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí	ALTA
Yang 2013	Cohortes	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí	ALTA
Chen 2014	Cohortes	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Parcialmente	No	Parcialmente	MEDIA
Chen 2017	Cohortes	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	ALTA
Luo 2017	Cohortes	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	—	Sí	ALTA
Maheshwari 2020	Ensayos clínicos	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Chaterjee 2023	Cohortes	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	BAJA
Castelli 2023	Ensayos clínicos	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	ALTA
Uchinami 2023	Cohortes	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	BAJA
Zhou 2023	Cohortes	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	ALTA

## Cáncer de pulmón

Referencia	Diseño del estudio	Pregunta	Métodos	Resultados	Conclusiones	Conflictos de Interés	Validez Externa	Calidad del estudio
Möller 2022	Cohortes	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sí	MEDIA
Tvillum 2023	Cohortes	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sí	MEDIA
Mushonga 2023	Cohortes	Sí	No	Sí	Parcialmente	Sí	Parcialmente	BAJA
Portal 2023	Cohortes	Sí	Parcialmente	Sí	Parcialmente	Sí	Parcialmente	MEDIA

## Anexo IV. Tablas de evidencia de los estudios incluidos

### Cáncer de cabeza y cuello

106

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Yang 2013 (33)	Diseño: cohorte prospectivo.  Objetivos: evaluar los efectos de la replanificación sobre la QoL y los resultados clínicos durante el curso de IMRT para pacientes con carcinoma nasofaríngeo.  Localización y periodo de realización: Taizhou (China), junio 2007-agosto 2011.	Población: 167 pacientes con carcinoma nasofaríngeo recién diagnosticados/as sometidos/as a IMRT  Exposición: 15 pacientes con carcinoma nasofaríngeo en estadio I recibieron únicamente radioterapia, y 114 pacientes en estadios II-IV recibieron quimio-radioterapia concurrente. Para quienes recibieron quimioterapia concurrente, se administró paclitaxel ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) como infusión continua durante 3 horas con premedicación estándar semanalmente durante 6 ciclos. Dos ciclos de paclitaxel, $135 \text{ mg/m}^2$ el día 1, más cisplatino, $30 \text{ mg/m}^2$ los días 1 a 3, se iniciaron 4 semanas después de finalizar la quimio-radioterapia concurrente. Los planes de IMRT para las regiones nasofaríngea y superior del cuello se generaron con el sistema de planificación del tratamiento Corvus y con una unidad de tomoterapia helicoidal secuencial equipada con colimadores multihoja binarios (Mimic; Nomos Corp.), mientras que las regiones supraclaviculares se trataron con un campo anterior convencional.	Número de participantes/grupo: N = 129 carcinoma nasofaríngeo no metastásico  15 (11,6 %) estadio I; 32 (24,8 %), estadio II; 46 (35,7 %), estadio III; y 36 (27,9 %), estadio IV.  RTA: 86 No-RTA: 43  Características cohorte expuesta: sí  Características cohorte no expuesta: sí  Factor de exposición: sí  Tipo de comparación: sí  Periodo de seguimiento: los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de control locorregional a los 2 años y la tasa de SG. Para determinar si la replanificación mejoraría el control locorregional y la SG tras la radioterapia hasta su fallecimiento se les observó a intervalos de 3 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses del tercer al quinto año.  Perdidas: n.º / grupo: no	La replanificación durante la IMRT para carcinoma nasofaríngeo mejoró la tasa de control locorregional ( $p = 0,040$ ) pero no la SG ( $p = 0,475$ ). Las tasas de control locorregional y la SG fueron del 97,2 % y el 89,8 % en los/las pacientes que recibieron RTA en comparación con el 92,4 % y el 82,2 % en los/las pacientes sin replanificación, respectivamente. Los/las pacientes tratados/as con IMRT con replanificación presentaron mejoras estadística y clínicamente significativas en la mayoría de las escalas de QoL incluyendo la QoL global, las 2 escalas funcionales (rol y funcionamiento social) y las 4 escalas de síntomas (disnea, apetito, estreñimiento y diarrea). Los/las pacientes sin replanificación notificaron más complicaciones, incluidos problemas con el habla, el contacto social y los dientes, así como problemas para abrir la boca y problemas de boca seca y saliva pegajosa.	Los resultados indican que la replanificación de la IMRT, basada en repetidas imágenes de TC, es beneficioso para pacientes con carcinoma nasofaríngeo porque mejora la tasa de control locorregional y las variables de calidad de vida.  Se necesitan investigaciones futuras para determinar los criterios de replanificación de la IMRT en pacientes con carcinoma nasofaringeo sometidos/as a radioterapia.	ALTA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
	Yang 2013 (33) (continuación)	<p><b>Efectos clínicos:</b> el criterio principal de evaluación de este estudio fue la QoL. Las versiones chinas del EORTC QLQ-C30 y el EORTCQLQ-H&amp;N35, se obtuvieron de la Unidad de QoL (EORTCde Datos de la EORTC; Bruselas, Bélgica).</p> <p>Los/las pacientes cumplimentaron el cuestionario antes de comenzar el tratamiento y, por último, 1, 3, 6 y 12 meses después de la finalización del mismo. Todas las escalas e ítems tenían puntuaciones potenciales de 0 a 100. Una puntuación alta en una escala de QoL funcional o global representaba un nivel alto o saludable de QoL funcional o global, mientras que una puntuación alta en una escala o ítem de síntomas representaba un mayor número de síntomas o problemas.</p> <p><b>Seguimiento:</b> los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de control locorregional a los 2 años y la tasa de SG. Para determinar si la replanificación mejoraría el control locorregional y la SG, tras la radioterapia hasta su fallecimiento. Se les observó a intervalos de 3 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses del tercer al quinto año. Se examinó a los/las pacientes para determinar la tasa de control locorregional, la SG y las reacciones tóxicas relacionadas con el tratamiento.</p>				ALTA
	Chen 2014 (34)	<p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> investigar los resultados clínicos entre los/las pacientes con IMRT con y sin RTA en CCC.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Los Angeles (USA), julio 2007 a enero 2013.</p> <p><b>Población:</b> 317 pacientes recién diagnosticados/as de carcinoma escamoso de cabeza y cuello y tratados con IMRT.</p> <p><b>Exposición:</b> modificación del tratamiento con IMRT.</p>	<p><b>Número de participantes / grupo:</b> 51 pacientes (16 %) con RTA y 266 (84 %) sin RTA.</p> <p><b>Características cohorte expuesta/ no expuesta:</b> desequilibrio notable entre los dos grupos con respecto a la clasificación TNM, la edad y al uso de quimioterapia concurrente. La mediana de edad: 57 años (rango, 21-93 años).</p> <p><b>Factor de exposición:</b> a criterio de cada clínico/a.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 30 meses para supervivencia.</p>	<p>SG a los 2 años: 76 %. SG a dos años: 73 % con RTA y 79 % sin RTA (<math>p = 0,55</math>).</p> <p>72 de 311 pacientes con recidiva locorregional, o control locorregional a los dos años del 80 % (88 % en pacientes con RTA y 79 % sin RTA (<math>p = 0,01</math>)).</p>	<p>Aunque el uso de RTA probablemente no sea necesario, estos hallazgos sugieren un beneficio significativo en pacientes seleccionados/as.</p>	MEDIA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
	<p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> investigar los resultados clínicos de los/las pacientes tratados con RTA guiada por imagen para el tratamiento del CCC.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Kansas City EE:UU; junio 2013-agosto 2016</p>	<p><b>Población:</b> 210 pacientes tratados/as con IMRT por cánceres de nuevo diagnóstico localizados en la cabeza y el cuello. Excluidos pacientes tratados/as en el contexto de reirradiación, con intención paliativa o con RM. De los/las 198 pacientes restantes, 79 (40 %) se sometieron a RTA con modificación de la IMRT original a mitad del tratamiento. La mediana de edad de toda la muestra: 59 años (rango, 21 a 97 años).</p> <p><b>Exposición:</b> todos los/las pacientes se sometieron a una simulación planificada por TC y recibieron tratamiento continuo, una vez al día.</p> <p>Los efectos en el tejido normal se clasificaron de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad. La toxicidad precoz y tardía se definieron como las que se produjeron dentro y después de los 90 días siguientes a la finalización del tratamiento. El seguimiento de los/las pacientes se realizó hasta la fecha de la última visita a la clínica o hasta la fecha de caducidad del tratamiento.</p>	<p><b>Número de participantes / grupo:</b> muestra global: 198 pacientes, tratamiento con RTA: 79 (40 %).</p> <p><b>Características cohorte</b></p> <p><b>Factor de exposición:</b> la decisión de replanificar se tomó mediante revisión de la IGRT en todos los casos.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> la mediana de seguimiento fue 20 meses (intervalo 3-40 meses). grupo RTA 19 meses y grupo no-RTA 24 meses.</p>	<p>43 de 198 pacientes (22 %) presentaron recidiva locorregional. El control locorregional a los dos años fue del 84 % en los/las pacientes tratados/as con RTA, frente al frente al 81 % de los/las pacientes no tratados/as con RTA (<math>p = 0,52</math>). No hubo diferencias en la SG, ni en la SLP.</p> <p>SG a dos años: 83 % y 85 % en grupos con y sin RTA, respectivamente (<math>p = 0,39</math>).</p> <p>Supervivencia sin progresión: 75 % y 78 % en grupos con y sin RTA respectivamente (<math>p = 0,48</math>).</p> <p>La toxicidad cutánea aguda grado 3+ fue 15 % y 35 % en grupos con y sin RTA respectivamente (<math>p = 0,01</math>).</p> <p>La toxicidad cutánea de grado 4 (ulceración): 1 y 3 % en grupos con y sin RTA (<math>p = 0,11</math>).</p> <p>La mucositis oral de grado 3: 15 y 29 %, en grupos con y sin RTA respectivamente (<math>p = 0,03</math>).</p> <p>No hubo diferencias en la incidencia de cualquier otra toxicidad aguda de grado 3+, como esofagitis, xerostomía, edema laringeo, neuropatía u otitis media (<math>p &gt; 0,05</math> para todos).</p> <p>No hubo diferencias en tasa de hospitalización aguda o en el número medio de días de tratamiento perdidos entre las dos cohortes.</p> <p>En el contexto tardío, la toxicidad de grado 3+ fue del 14 % y del 19 % en los/las pacientes tratados/as con y sin RTA (<math>p = 0,82</math>), siendo la más frecuente la disfagia.</p> <p>No hubo diferencias en la incidencia de estenosis esofágica (5 frente a 4 %) y/o dependencia de la sonda de gastrostomía a los seis meses (9 frente a 4 %). gastrostomía a los seis meses (9 frente a 6 %) o a los 12 meses (1 frente a 1 %) para pacientes tratados con y sin RTA respectivamente (<math>p &gt; 0,05</math>, para todos/as).</p>	<p>El uso de una estrategia de RTA guiada por imagen redujo la incidencia de toxicidad cutánea de alto grado y de mucositis oral en la fase aguda.</p>	ALTA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Luo 2017 (36)	<p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> comparar los resultados a largo plazo en pacientes con carcinoma nasofaringeo localmente avanzado tratados/as con IMRT adaptativa frente a la IMRT.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Chengdu (China), octubre 2004-noviembre 2010.</p>	<p><b>Población:</b> se incluyeron 200 pacientes con carcinoma nasofaringeo en estadio T3/T4.</p> <p>Los/las pacientes de ambos grupos de tratamiento se emparejaron mediante el método de propensión en una proporción de 1:1.</p> <p><b>Exposición:</b> todos los pacientes se sometieron a IMRT con 6 fotones de 6 megavoltaje. El objetivo tumoral macroscópico de la nasofaringe y los ganglios linfáticos afectados se definieron a partir de TC y RM.</p> <p>Se administró quimioterapia a todos los pacientes.</p> <p><b>Efectos clínicos:</b> No.</p>	<p><b>Número de participantes/grupo:</b> 132 pacientes (63 con RTA y 63 sin RTA). Un total de 200 pacientes recién diagnosticados/as, histológicamente confirmados, no metastásicos y en estadio T3/T4. A todos se les realizó un estudio pretratamiento que incluía historia clínica completa y exploración física, análisis de perfiles hematológicos y bioquímicos; endoscopia, TC y RM de la nasofaringe y el cuello, TC o radiografía de tórax, ecografía abdominal y radiografía de tórax, ecografía abdominal y TC de emisión. Las historias clínicas se analizaron retrospectivamente.</p> <p><b>Características cohorte expuesta:</b> antes del emparejamiento, 93 y 107 pacientes fueron tratados/as con IMRT replanificada e IMRT, respectivamente. Se observaron diferencias significativas con respecto al volumen tumoral macroscópico de la nasofaringe (<math>P = 0,004</math>) y la terapia dirigida (<math>P = 0,000</math>). Tras el emparejamiento, 66 pacientes tratados/as con IMRT replanificada y 66 pacientes tratados/as con IMRT permanecieron en el análisis.</p> <p>Los/as pacientes emparejados/as de ambos grupos tenían características equilibradas (diferencia estandarizada 0,068). El análisis subsiguiente se basó en la cohorte emparejada por propensión.</p> <p><b>Características cohorte no expuesta:</b> –</p> <p><b>Factor de exposición:</b> la decisión de replanificar se tomó a criterio médico y se consideraron múltiples factores: pérdida de peso, estado nutricional, cambios en el tamaño palpable o visible del tumor, una mascarilla mal ajustada y el grado de reacciones agudas a la radiación.</p> <p><b>Tipo de Comparación:</b> sí</p>	<p>Tras una mediana de seguimiento de 70 meses (12-107 meses) en el grupo de replanificación con IMRT, y de 69 meses (17-107 meses) en el grupo IMRT, la tasa de SLR a 5 años fue significativamente mayor en los/las pacientes tratados/as con IMRT replanificada que los tratados/as con IMRT (96,8 % frente a 88,1 %, <math>p = 0,1\%</math>).</p> <p>88,1 %; <math>P = 0,022</math>, HR: 0,244, IC 95 % 0,066-0,895.</p> <p>La SLM, la SLP y la SG a 5 años fueron del 78,8, 77,5 y 72,6 % en el grupo de replanificación IMRT, y 69,4, 65,4 y 69,0 % en el grupo IMRT, respectivamente (<math>P = 0,277</math>, HR: 0,684, IC 95 %: 0,343-1,365; <math>P = 0,073</math>, HR: 0,568, IC 95 %: 0,303-1,066; <math>P = 0,636</math>, HR: 0,866, IC 95 %: 0,475-1,578; respectivamente).</p>	<p>La replanificación con IMRT proporciona una SLR mayor para pacientes con carcinoma nasofaringeo en estadio T3/T4 en comparación con la IMRT.</p> <p>La metástasis a distancia sigue siendo el principal patrón de fracaso del tratamiento.</p> <p>No se observó ninguna ventaja significativa en la SLM, SLP y SG cuando se utilizó la replanificación adaptativa.</p>	ALTA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Luo 2017 (36) (continuación)			<p><b>Periodo de seguimiento:</b> todos/as los/las pacientes fueron evaluados/as semanalmente mientras recibían radioterapia, examinados/as en citas de seguimiento que se programaron hasta 1 mes después de finalizar la radioterapia, y después cada 3 meses en los años 1-2, cada 6 meses en los años 3-5, y anualmente a partir de entonces. Se realizó una TC o una RM de cabeza y cuello tras finalizar la IMRT y, posteriormente, cada 6 meses.</p> <p><b>Perdidas: n.º / grupo:</b> no.</p>			ALTA
Maheshwari 2020 (37)	<p><b>Diseño:</b> ECA.</p> <p><b>Objetivos:</b> comparar los beneficios clínicos y dosimétricos de la RTA con la IMRT convencional.</p> <p><b>Localización y período de realización:</b> Odisha, India; marzo 2018-marzo 2019.</p>	<p><b>Población:</b> 70 pacientes con CCE localmente avanzados no tratados/as previamente y con diagnóstico demostrado por biopsia.</p> <p><b>Edad:</b> entre 18 y 70 años.</p> <p>Estadio III/IV localizado en cualquier lugar entre la base del cráneo y la entrada torácica (excluidos los tumores de salivales y tiroideos). Los/las pacientes con metástasis a distancia, lesiones recurrentes, evidencia de segundas comorbilidades graves se excluyeron del estudio.</p> <p><b>Intervención:</b> todos/as los/las pacientes fueron tratados/as hasta una dosis curativa de 7000 cGy en 33-35 fracciones con IMRT de refuerzo integrado simultáneo y quimioterapia concurrente semanal.</p> <p><b>Comparación:</b> en la repetición de la exploración se generaron dos planes para cada paciente: un plan real (brazo de estudio), que se generó mediante la planificación en la TC repetida; y otro plan híbrido (brazo de control), en el que se aplicó el primer plan de IMRT en la exploración repetida con isocentro y puntos de referencia óseos cuidadosamente emparejados.</p>	<p><b>N.º participantes/grupo:</b> 30 RTA/ 30 IMRT.</p> <p><b>Pérdidas post aleatorización:</b> todos/as los/las pacientes completaron el tratamiento previsto con cisplatino, pero siete (23,3 %) pacientes del brazo convencional y tres (10 %) pacientes del brazo adaptativo se saltaron 2-3 dosis de cisplatino semanal después de la 2<sup>a</sup> semana debido a toxicidades agudas. Así, un total de 23 (76,7 %) pacientes del brazo convencional y 27 (90 %) pacientes del brazo adaptativo pudieron completar 6-7 dosis, lo que supone una dosis total acumulada mayor de 200 mg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>Al final del tratamiento, se observó una RC en 23 (76,7 %) y 20 (66,7 %) pacientes, respectivamente, en los brazos de control y de estudio. En el brazo de control, siete (23,3 %) pacientes mostraron una RP con enfermedad residual en el ganglio en cinco pacientes y en el foco primario en dos pacientes, mientras que nueve (30 %) pacientes mostraron RP y uno/a (3,3 %) tenía enfermedad estable en el brazo del estudio. A los 6 meses de finalizar el tratamiento, 27 (90 %) pacientes del grupo de control, mientras que 29 (96,7 %) pacientes del brazo del estudio alcanzaron la RC.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> no se observaron diferencias significativas en las reacciones cutáneas agudas de grado 2 (grupo RTA 66,7 %, grupo no-RTA 70 %). Estomatitis grado 2: grupo RTA 63,4 %, grupo no-RTA 60 %. Disfagia aguda de grado I, II y III: grupo RTA 23,3 %, 60 % y 36,6 % respectivamente. Todas las reacciones se resolvieron a las dos semanas de finalizar el tratamiento. Al finalizar el tratamiento, todos/as los/las pacientes sufrieron xerostomía grado I o II criterios RTOG en ambos brazos. Tasas similares de xerostomía de grado 2 en los brazos de control (96,7 %) y adaptativa (93,7 %) a los seis meses del tratamiento. Xerostomía de grado 3 a los seis meses: 30 % grupo RTA, 50 % en el grupo de control (<math>p = 0,0149</math>).</p>	<p>Ambos grupos mostraron resultados comparables en términos de respuesta clínica y toxicidad. Sin embargo, se redujeron los volúmenes tumorales y la dosis administrada a los órganos en riesgo con la IMRT adaptativa. Esto se tradujo en tasas significativamente menores de xerostomía a los seis meses. Por lo tanto, la RTA a mitad del tratamiento puede ayudar a minimizar las toxicidades en pacientes con CCE.</p>	MEDIA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Maheshwari 2020 (37) (continuación)		<p><b>Resultados analizados:</b> la respuesta al tratamiento se evaluó según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v. 1.1). Las toxicidades agudas se evaluaron según el sistema de puntuación de morbilidad aguda por radiación RTG/EORTC. La xerostomía también se evaluó con arreglo a los Criterios Terminológicos Comunes para Sucesos Adversos (CTCAE v.4.0).</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 6 meses.</p>				MEDIA
Chatterjee 2022 (38)	<p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> evaluar la logística necesaria para la implementación de la RTA con preservación de la parótida.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Calcuta (India); junio 2014 a septiembre 2019</p>	<p><b>Población:</b> pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello en tratamiento con quimio-radioterapia radical o adyuvante.</p> <p><b>Criterios de selección de pacientes:</b> se les había irradiado ambos lados del cuello y una o ambas glándulas parótidas habían recibido radioterapia.</p> <p><b>Exposición:</b> dosis media entre 25 y 30 Gy en el plan de tratamiento inicial.</p> <p><b>Efectos clínicos:</b> Efecto primario: evaluación de persona-horas necesarias para la planificación de la RTA.  Efecto secundario: QoL y la xerostomía informada por el/la paciente medidas mediante el EORTC QLQC30-HN35 y la escala de QoL de la xerostomía (XeQoLs).</p>	<p><b>Número de participantes / grupo:</b> 45 de 87 pacientes necesitaron RTA.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> seguimiento de nueve meses (el tiempo de recuperación de la parótida se estima en dos años).</p> <p><b>Pérdidas: n.% / grupo:</b> a nivel basal se obtuvieron datos de la QoL de 81/87 pacientes, a los tres meses 52/87 y a los nueve meses de 32/87.</p>	<p>Basal: no se observaron diferencias en la QoL en los pacientes RTA y no-RTA.</p> <p>QoL global (PSRTA global XeQoL) a los tres meses RTA vs. no-RTA, la QoL disminuyó (2,3 vs. 1,2; p = 0,002), así como en los dominios de dolor, psicología y social. EORTC QLQ-C30 y HN35 fueron peores resultados en grupo RTA para la salud bucal, problemas al hablar, comer en sociedad, boca seca, saliva pegajosa y deglución.</p> <p>Global QoL peor puntuación en pacientes con RTA vs. no-RTA (50 vs. 60, p = 0,08).</p> <p>A los 9 meses los valores eran similares a los basales.</p>	<p>No fue posible identificar ningún parámetro de quimiorradiación concurrente que predijeran la necesidad de un tratamiento adaptativo.</p> <p>La morbilidad por xerostomía pareció recuperarse a los niveles basales relativamente pronto, a los nueve meses después de la RTA, a pesar de que el flujo salival fuese notablemente inferior al basal incluso un año después de la radioterapia.</p>	BAJA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Zhou 2022 (39)	Diseño: cohortes retrospectivo.  Objetivos: describir el impacto a largo plazo de la RTA en pacientes con cáncer nasofaríngeo en tratamiento con IMRT.  Localización y periodo de realización: Zhejiang (China), junio 2007-diciembre 2015. Un único centro.	<b>Población:</b> pacientes con cáncer nasofaríngeo de nuevo diagnóstico no metastásico.  <b>Exposición:</b> grupo no-RTA (IMRT) y grupo RTA.  <b>Efectos clínicos:</b> Tasas: SLR locorregional, SLM distal , y SG. Toxicidades tardías: xerostomía, pérdida de audición, disfagia, fibrosis de la piel.  Los síntomas secundarios fueron contestados a través de cuestionarios.	<b>Número de participantes / grupo:</b> 290 pacientes: grupo RTA: 143 y 147 no-RTA.  <b>Periodo de seguimiento:</b> media de seguimiento: 98 meses (RIQ, 69-124)  <b>Pérdidas: n.% grupo:</b> 290 pacientes al inicio y 97 pacientes al final. Grupo RTA: inicio 143, final 46 (pérdida: 65,99 %) grupo no-RTA: inicio 147, final 51 (pérdida: 65,31 %).	SG a 8 años: RTA 60,9 % (IC 95 % 51,9--69,9 %); No-RTA o IMRT 59,4 % (IC 95 %; 50,8-68,0 %) ( $p = 0,701$ ).  Grupo RTA mayor tasa de SLR a 8 años: (87,4 % vs. 75,6 %, $p = 0,025$ ).  A los 8 años tasa SLM: grupo RTA: 82,3 % (IC 95 %: 75,4-89,2 %) y grupo no-RTA o IMRT: 76,8 % (IC 95 % 69,0-84,6 %) ( $p = 0,378$ ).  9 pacientes (6,6 %) con grado 3-4 xerostomía. La incidencia de xerostomía severa era menor en pacientes tratados con RTA (replanificación de la IMRT) (3,5 % vs. 9,5 %, $p = 0,038$ ). 39 pacientes (13,4 %) con grado 3-4 pérdida auditiva.  14 pacientes (4,8 %) con grado 3-4 fibrosis de piel.	La replanificación durante IMRT en pacientes con cáncer nasofaríngeo no metastásico mejora la SLR locorregional pero no la SG ni la SLM distal.  La IMRT con replanificación puede disminuir significativamente la toxicidad tardía, incluyendo la xerostomía y daño en las mucosas. Se demuestra la seguridad a largo plazo y la validez de la replanificación adaptativa en IMRT en pacientes con cáncer nasofaríngeo no metastásico.	ALTA
Castelli 2023 (40)	Diseño: ECA.  Objetivos: investigar si la adaptación semanal de la radioterapia sistémica disminuye la xerostomía en pacientes en edad adulta con cáncer orofaringeo de células escamosas en comparación con la radioterapia estándar IMRT.  Localización y periodo de realización: Rennes (Francia), julio de 2013 a octubre de 2018 (análisis de los datos entre noviembre de 2021 a mayo de 2022), multicéntrico.	<b>Población:</b> los/las pacientes presentaban cáncer de orofaringe de células escamosas en estadio III-IVB documentado histológicamente según la Unión Internacional para el Control del Cáncer y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y debían recibir tratamiento con quimio-radioterapia. Los principales criterios de exclusión fueron radioterapia en cabeza y cuello, resección quirúrgica del tumor primario y/o ganglio linfático, tumor maligno previo excepto cáncer de piel no melanoma, enfermedad preexistente de las glándulas salivales, afectación tumoral de ambos, o enfermedad previa o concurrente que pudiera comprometer la finalización del tratamiento o el seguimiento.  <b>Intervención:</b> los/las pacientes fueron asignados/as aleatoriamente (1:1) a recibir IMRT estándar (sin replanificación) o ART (replanificación semanal sistemática). Para los pacientes en el grupo de ART, se realizó una TC semanal utilizando el mismo protocolo que en la TC inicial de planificación. La distribución de la dosis se calculó empleando las mismas restricciones utilizadas en la planificación inicial. Se permitió un máximo de 5 días entre cada TC semanal y el inicio del tratamiento con una nueva distribución de dosis. Se permitió una replanificación, basada en la decisión del/de la oncólogo/a radioterapeuta, en el brazo de IMRT estándar. En ambos brazos, durante el curso del tratamiento, se realizaron diariamente imágenes en sala (imágenes bidimensionales de kilovoltaje, tomografía computarizada de haz cónico o TC de megavoltaje). Se corrigieron los errores de configuración superiores al 5 mm.	<b>N.º participantes/grupo:</b> se aleatorizó a un total de 132 pacientes y, tras una exclusión en el brazo de RTA, se analizaron 131 pacientes: 66 en el grupo de RTA (media de edad en el momento de la inclusión, 60 [8] años; 57 [86,4 %] varones) y 65 en el brazo de IMRT estándar (media edad en el momento de la inclusión, 60 [8] años; 57 [87,7 %] varones).  <b>Intervención grupo experimental:</b> para los/las pacientes del grupo RTA, se realizó una TC semanal con el mismo protocolo que la TC de planificación inicial. La distribución de dosis se calculó utilizando las mismas que las utilizadas en la planificación inicial. Se permitió un máximo de 5 días entre cada TC semanal y el inicio del tratamiento con una nueva distribución de dosis. Se permitió una replanificación, basada en la decisión del/de la oncólogo/a radioterapeuta, en el brazo de IMRT estándar. En ambos brazos, durante el curso del tratamiento, se realizaron diariamente imágenes en sala (imágenes bidimensionales de kilovoltaje, tomografía computarizada de haz cónico o TC de megavoltaje). Se corrigieron los errores de configuración superiores al 5 mm.	<b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> la SG a los 2 años fue del 76,9 % (IC 95 %, 64,7-85,4 %) en ambos brazos.  <b>Efectos adversos:</b> la media del flujo salival (parafina) a los 12 meses fue de 630 (450) mg/min en el brazo ART y de 584 (464) mg/min en el brazo estándar ( $p = 0,64$ ).  La media de la función excretora de la glándula parótida a los 12 meses, medida mediante gammagrafía, mejoró en el brazo ART (48 % [17 %]) en comparación con el brazo estándar (41 % [17 %]) ( $P = 0,02$ ).  No se encontró una diferencia significativa para 20 de 45 pacientes (44,4 %) en el grupo de ART con xerostomía, en comparación con 24 de 52 (46,2 %) en el grupo estándar ( $P > 0,99$ ).	No se demostró un beneficio de la ART en la disminución de la xerostomía en comparación con la IMRT estándar.  No se encontraron diferencias significativas en puntos finales secundarios, excepto en la función excretora de la glándula parótida, evaluada mediante gammagrafía, o en las tasas de supervivencia.	ALTA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Castelli 2023 (40) (continuación)		<p><b>Comparación:</b> en el grupo de IMRT estándar, se permitía una replanificación basada en la decisión del/de la oncólogo/a radioterapeuta. En ambos grupos, durante el curso del tratamiento, se realizó una imagen diaria en la sala (imágenes de kilovoltaje bidimensional, TC de haz cónico o TC de megavoltaje) para corregir errores de configuración mayores a 5 mm.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> la variable principal fue la frecuencia de xerostomía, medida mediante la estimulación del flujo salival con parafina. Se utilizó un flujo salival igual o inferior a 500 mg/min como umbral de xerostomía.</p> <p>Las variables secundarias fueron la función excretora de las glándulas salivales excretoras de las glándulas salivales mediante gammagrafía con perteценетato de tecnecio-99m, resultados reportados por paciente (cuestionario específico de xerostomía de Eisbruch y el cuestionario MD Anderson Symptom MD Anderson para el cáncer de cabeza y cuello), efectos tóxicos precoces y tardíos, control de la enfermedad y supervivencia global y específica del cáncer.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> Media: 26.4 meses.</p>	<p><b>Intervención grupo control:</b> todos/as los/las pacientes recibieron una dosis total de 70 Gy en 35 fracciones (2 Gy/fracción/d), con una técnica de refuerzo integrado simultáneo25 y quimioterapia concomitante. Se administraron los siguientes regímenes de quimioterapia: cisplatino, 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas; cetuximab a una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> 7 días antes del inicio de la RT, seguida de 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente3; o carboplatino (70 mg/m<sup>2</sup>/día cada día durante 4 días cada 3 semanas) y fluorouracilo (600 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días cada 3 semanas)</p> <p><b>Método enmascaramiento:</b> los/las pacientes fueron asignados/as aleatoriamente mediante un sistema central electrónico automatizado (proporción 1:1) para recibir IMRT estándar o ART. Se utilizó una aleatorización generada por ordenador con minimización para estratificar a los/las pacientes según el estadio del tumor (según la Séptima Edición de AJCC), el estado del VPH (basado en la expresión de p16), la quimioterapia concomitante (platino, cetuximab o carboplatino más fluorouracilo) y la técnica de IMRT (tomoterapia, terapia de arco volumétrico modulado/terapia de arco o técnica de paso y disparo).</p> <p><b>Pérdidas post aleatorización:</b> Un/una paciente en el grupo de ART no recibió ningún tratamiento y, por lo tanto, fue excluido/a del análisis.</p> <p>Grupo ART: 5 exclusiones: 2 por tratamiento iniciado &gt; 30 días tras TC, 2 por no adherencia a la aleatorización y 1 por no cumplir con el criterio de elegibilidad.</p> <p>Grupo IMRT: 2 exclusiones por tratamiento iniciado &gt; 30 días tras TC.</p>			ALTA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Uchinami 2023 (41)	<p><b>Diseño:</b> estudio de cohortes, retrospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> investigar la relevancia de la RTA en el tratamiento del cáncer nasofaríngeo localmente avanzado y tratado con IMRT.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Hokkaido (Japón); mayo 2002 a octubre 2021.</p>	<p><b>Población:</b> pacientes con cáncer nasofaríngeo que hayan recibido radioterapia radical entre mayo 2002 y octubre 2021. Pacientes que hayan completado sin interrupción más de dos semanas de quimio-radioterapia concomitante.</p> <p><b>Exposición:</b> En pacientes que recibieron 70 Gy en 35 fracciones utilizando IMRT de refuerzo simultáneo integrado se prescribieron 70 Gy, 63 Gy o 54 Gy al 95 % de los PTV1, PTV2 y PTV3, respectivamente.</p> <p>En los pacientes que recibieron 66 Gy, estas dosis se prescribieron para el 95 % del PTV1, y 50,4-56 Gy al 95 % del PTV2 y PTV3.</p> <p>Utilizando la técnica IMRT de refuerzo secuencial, se prescribieron 46 Gy a todas las regiones del PTV1, PTV2 y PTV3 y posteriormente se prescribieron 24 Gy a la región reducida, incluido el volumen tumoral macroscópico original.</p> <p><b>Efectos clínicos:</b> SG, SLR locorregional , SLP, SLM distal.</p>	<p><b>Número de participantes / grupo:</b> grupo RTA: 46 pacientes; grupo no-RTA: 26 pacientes.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> la media de seguimiento: 61,5 meses (5-129 meses) en el grupo RTA vs. 127 meses (10-211 meses) en el grupo no-RTA.</p> <p><b>Pérdidas: n.º / grupo:</b> No consta.</p>	<p>SG a los 5 años:</p> <p>Grupo RTA: 80,7 % (IC 95 % 64,1-90,7; Grupo no-RTA: 80,8 % (IC 95 %: 61,3-91,8) (<math>p = 0,941</math>).</p> <p>SLR a 5 años:</p> <p>Grupo RTA: 85,3 % (IC 95 %, 70,8-93,3) vs. grupo no-RTA: 61,2 % (IC 95 %, 41,7-77,8) (<math>p = 0,024</math>).</p> <p>SLP a los 5 años:</p> <p>Grupo RTA: 81,3 % (IC 95 %, 66,7-90,4); grupo no-RTA: 53,8 % (IC 95 %, 35,0-71,6) y (<math>p = 0,015</math>).</p> <p>SLM a los 5 años:</p> <p>No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos: grupo RTA: 92,7 % (IC 95 %, 79,6-97,6) vs. grupo no-RTA: 84,6 % (IC 95 %, 65,5-93,6) (<math>p = 0,255</math>).</p> <p>SLP a los 5 años:</p> <p>Grupo RTA: 81,3 % (IC 95 %, 66,7-90,4) vs. grupo no-RTA: 53,8 % (IC 95 %, 35,0-71,6) (<math>p = 0,015</math>).</p>	<p>La RTA puede mejorar la SLR locorregional . No se encontraron diferencias significativas en la SG ni en la SLM distal.</p>	BAJA

# Cáncer de pulmón

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Moller 2022 (42)	<p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> investigar si los/las pacientes con cáncer de pulmón no microcítico se benefician de un tratamiento guiado por imagen con coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>) junto con una estrategia adaptativa (RTA).</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> estudio realizado en un único centro hospitalario (Aarhus University Hospital, Dinamarca). Periodo: febrero 2010-enero 2018. Fin recogida datos: julio 2020.</p>	<p><b>Población:</b> pacientes diagnosticados/as de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y que son tratados con quimio-radioterapia con intención curativa.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado.</li> <li>– Tratamiento con quimio-radioterapia con intención curativa.</li> <li>– Dosis homogéneas de 50-66 Gy en 25-33 fracciones.</li> </ul> <p>También se incluyeron pacientes con enfermedad en estadio I-II no susceptibles de cirugía o SBRT, así como pacientes con enfermedad oligometastásica (estadio IV) tratados/as previa o simultáneamente con SBRT.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Radioterapia pulmonar previa, pacientes participantes en ensayos clínicos, pérdida de seguimiento.</li> </ul> <p><b>Exposición:</b> estrategia adaptativa (RTA) con tratamiento guiado por imagen y coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>). Monitorización sistemática diaria online por parte del personal de radioterapia con TC de haz cónico en busca de cambios anatómicos. Los cambios persistentes (3 fracciones) eran evaluados <i>offline</i> para ver si disminuía la cobertura del propio tumor. En caso afirmativo se realizaba una nueva TC 4D y el plan terapéutico era adaptado.</p> <p><b>Efectos clínicos:</b> SG, SLP, progresión de la enfermedad (incluye FLR y metástasis a distancia), muerte sin evidencia de enfermedad y neumonitis por radiación (grado 2-5, grado 3-5 y grado 5).</p>	<p><b>Número de personas / grupo:</b> RTA 255. Periodo: abril 2013-enero 2018. Pre-RTA 184. Periodo: febrero 2010-abril 2013.</p> <p><b>Características cohorte expuesta:</b> las personas expuestas proceden del ámbito hospitalario. Fueron incluidos de manera consecutiva en el estudio (abril 2013-enero 2018).</p> <p>Volumen tumoral macroscópico.</p> <p><b>Características cohorte no expuesta</b> personas no expuestas proceden del ámbito hospitalario. Fueron incluidos de manera consecutiva en el estudio (febrero 2010-abril 2013).</p> <p><b>Factor de exposición:</b> Estrategia adaptativa (RTA) con tratamiento guiado por imagen y coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>).</p> <p><b>Tipo de Comparación:</b> ausencia de estrategia adaptativa (RTA) con tratamiento guiado por imagen y coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>). Vértebra torácica como elemento de referencia en el posicionamiento.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> SG: 5 años. SLP: 5 años.</p> <p>Progresión de la enfermedad: 5 años.</p> <p>FLR: 5 años.</p> <p>Metástasis a distancia: 5 años.</p> <p>Muerte sin evidencia de enfermedad: 5 años.</p> <p>Neumonitis por radiación (grado 2-5, grado 3-5 y grado 5): 9 meses.</p>	<p>– SG: Curvas de Kaplan-Meier (2 años): pre-RTA 43 %, RTA 56 %. P50: pre-RTA 20 meses, RTA 28 meses.</p> <p>Regresión de Cox (5 años): RTA vs. pre-RTA HR = 0,71 (IC 95 % [0,57-0,88]).</p> <p>Regresión de Cox multivariante (5 años): RTA vs. pre-RTA HR = 0,68 (IC 95 % [0,55-0,85]).</p> <p>Covariables: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia y performance status</p> <p>– SLP: Curvas de Kaplan-Meier (2 años): pre-RTA 22 %, RTA 30 %.</p> <p>Regresión de Cox (5 años): RTA vs. pre-RTA HR = 0,76 (IC 95 % [0,62-0,94]).</p> <p>Regresión de Cox multivariante (5 años): RTA vs. pre-RTA HR = 0,74 (IC 95 % [0,60-0,92]).</p> <p>Covariables: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia y performance status.</p> <p>– Progresión de la enfermedad (5 años): Regresión de Cox: RTA vs. pre-RTA HR = 0,80 (IC 95 % [0,64-1,00]).</p> <p>– FLR (5 años): * Regresión de Cox: RTA vs. pre-RTA HR = 0,84 (IC 95 % [0,63-1,12]).</p> <p>– Metástasis a distancia (5 años): Regresión de Cox: RTA vs. pre-RTA HR = 1,03 (IC 95 % [0,78-1,36]).</p>	<p>La estrategia adaptativa (RTA) con tratamiento guiado por imagen y coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>) mantiene el control locorregional, reduce la toxicidad pulmonar y mejora tanto la SG como la SLP en el cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado.</p>	MEDIA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio	
	Møller 2022 (42) (continuación)		<p><b>Pérdidas: n.º / grupo:</b> censuras según desenlace y exposición (RTA y pre-RTA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SG (pre-RTA 0, RTA 36).</li> <li>– SLP (pre-RTA 0, RTA 23).</li> <li>– Progresión de la enfermedad (pre-RTA 24, RTA 44).</li> <li>– FLR (pre-RTA 82, RTA 113).</li> <li>– Metástasis a distancia (pre-RTA 81, RTA 93).</li> <li>– Muerte sin evidencia de enfermedad (pre-RTA 128, RTA 197).</li> <li>– Neumonitis por radiación (grado 2-5: pre-RTA 50, RTA 75; grado 3-5: pre-RTA 50, RTA 75).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Muerte sin evidencia de enfermedad (5 años): Regresión de Cox: RTA vs. pre-RTA HR = 0,60 (IC 95 % [0,34-1,05]).</li> <li>– Neumonitis por radiación (9 meses): Curvas de Kaplan-Meier: grado 2-5 (pre-RTA 50 %, RTA 20 %), grado 3-5 (pre-RTA 21 %, RTA 7 %) y grado 5 (pre-RTA 7,1 %, RTA 0,4 %). Regresión de Cox: grado 2-5 (RTA vs. pre-RTA HR = 0,31 (IC 95 % [0,22-0,46])), grado 3-5 (RTA vs. pre-RTA HR = 0,30 (IC 95 % [0,17-0,52])) y grado 5 (RTA vs. pre-RTA HR = 0,05 (IC 95 % [0,01-0,41])).</li> </ul>		MEDIA	
	Tvilum 2023 (44)	<p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b> investigar cómo los/las pacientes con dos tipos de cáncer de pulmón no microcítico (AC o CCE) se benefician de un tratamiento guiado por imagen con coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>) junto con una estrategia adaptativa (RTA).</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> estudio realizado en un único centro hospitalario (Aarhus University Hospital, Dinamarca). Periodo: febrero 2010-enero 2018. Fin recogida datos: julio 2020.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes diagnosticados/as de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y que son tratados con quimio-radioterapia con intención curativa.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado (AC o CCE).</li> <li>– Tratamiento con quimio-radioterapia con intención curativa.</li> <li>– Dosis homogéneas de 50-66 Gy en 25-33 fracciones.</li> </ul> <p>** También se incluyeron pacientes con enfermedad en estadio I-II no susceptibles de cirugía o SBRT, así como pacientes con enfermedad oligometastásica (estadio IV) tratados/as previa o simultáneamente con SBRT.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ausencia de diagnóstico patológico de AC o CCE.</li> <li>– Radioterapia pulmonar previa.</li> <li>– Pacientes participantes en ensayos clínicos.</li> <li>– Pérdida de seguimiento.</li> </ul>	<p><b>Número de personas / grupo:</b> RTA 240 (AC 141 y CCE 99). Periodo: abril 2013-enero 2018. Pre-RTA 173 (AC 89 y CCE 84). Periodo: febrero 2010-abril 2013.</p> <p><b>Características cohorte expuesta:</b> personas expuestas proceden del ámbito hospitalario. Fueron incluidos/as de manera consecutiva en el estudio (abril 2013-enero 2018).</p> <p><b>Descripción de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Variables sociodemográficas: sexo, edad.</li> <li>– Variables clínicas: performance status, estadio, volumen tumoral macroscópico.</li> <li>– Variables relacionadas con el tratamiento: quimioterapia, dosis prescrita, dosis media pulmonar, dosis media cardiaca, volumen planificado objetivo, inmunoterapia si recaída.</li> </ul> <p><b>Características cohorte no expuesta</b> personas no expuestas proceden del ámbito hospitalario. Fueron incluidos/as de manera consecutiva en el estudio (febrero 2010-abril 2013).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SG:</li> <li>Curvas de Kaplan-Meier (2 años): AC/pre-RTA 53,9 % (IC 95 % [44,5-65,4 %]), AC/RTA 58,9 % (IC 95 % [51,3-67,6 %]), CCE/pre-RTA 31,0 % (IC 95 % [22,5-42,6 %]), CCE/RTA 54,5 % (IC 95 % [45,6-65,3 %]).</li> <li>* Regresión de Cox multivariante (5 años): AC RTA vs. pre-RTA HR = 0,876 (IC 95 % [0,626-1,226]), CCE RTA vs. pre-RTA HR = 0,683 (IC 95 % [0,478-0,978]).</li> <li>Covariables: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia, dosis media cardiaca, dosis media pulmonar, situación funcional, edad, estadio.</li> <li>– FLR (2 años)</li> <li>* Curvas de Kaplan-Meier: AC/pre-RTA 37,6 % (IC 95 % [23,7-49,0 %]), AC/RTA 47,1 % (IC 95 % [35,8-56,4 %]), CCE/pre-RTA 67,2 % (IC 95 % [52,3-77,4 %]), CCE/RTA 57,7 % (IC 95 % [45,8-66,9 %]).</li> <li>* Regresión de Cox multivariante: AC RTA vs. pre-RTA HR = 1,103 (IC 95 % [0,708-1,718]), CCE RTA vs. pre-RTA HR = 0,675 (IC 95 % [0,445-1,036]).</li> <li>Covariables: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia, estadio.</li> </ul>	<p>No se observó una mejora significativa de la SG a dos años para los AC del 53,9 % (IC 95 % [44,5-65,4 %]) al 58,9 % (IC 95 % [51,3-67,6 %]) (A). La SG a dos años de los CCE aumentó significativamente del 31 % (IC 95 % [22,5-42,6 %]) al 54,5 % (IC 95 % [45,6-65,3 %]) (B).</p> <p>La estrategia adaptativa (RTA) con tratamiento guiado por imagen y coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>) reduce la incidencia de neumonitis por radiación en el caso de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado de tipo AC o CCE.</p> <p>En pacientes con CCE también se observó una disminución en la incidencia de FLR y un aumento de la SG.</p>	MEDIA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Tvilum 2023 (44) (continuación)		<p><b>Exposición:</b> estrategia adaptativa (RTA) con tratamiento guiado por imagen y coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>). Monitorización sistemática diaria online por parte de los/las radioterapeutas con TC de haz cónico en busca de cambios anatómicos.</p> <p>Los cambios persistentes (3 fracciones) eran evaluados <i>offline</i> para ver si disminuía la cobertura del propio tumor. En caso afirmativo se realizaba una nueva TC 4D y el plan terapéutico era adaptado.</p> <p><b>Efectos clínicos:</b> SG, FLR y neumonitis por radiación (grado 3-5).</p>	<p><b>Factor de exposición:</b> estrategia adaptativa (RTA) con tratamiento guiado por imagen y coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>).</p> <p><b>Tipo de Comparación:</b> ausencia de estrategia adaptativa (RTA) con tratamiento guiado por imagen y coincidencia tumoral (<i>tumour matching</i>). Vértebra torácica como elemento de referencia en el posicionamiento.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> SG: 5 años. FLR: 2 años.</p> <p>Neumonitis por radiación (grado 3-5): 1 año.</p> <p><b>Pérdidas: n.º / grupo:</b> censuras según desenlace, tipo de cáncer (AC y CCE) y exposición (RTA y pre-RTA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SG (AC/pre-RTA 0, AC/RTA 28, CCE/pre-RTA 0, CCE/RTA 8).</li> <li>– FLR (AC/pre-RTA 39, AC/RTA 53, CCE/pre-RTA 30, CCE/RTA 16).</li> <li>– Neumonitis por radiación (AC/pre-RTA 27, AC/RTA 63, CCE/pre-RTA 32, CCE/RTA 35).</li> </ul>	<p>– Neumonitis por radiación (1 año): menor incidencia en grupo RTA.</p> <p>* Log-rank test: grado 5 (AC p = 0,01, CCE p = 0,02), grado 3-5 (AC p &lt; 0,01, CCE p = 0,01).</p> <p>En cifras brutas, cuatro pacientes con AC (4,5 %) y seis pacientes con CCE (7,1 %) experimentaron neumonitis de grado 5 antes de la RTA.</p> <p>Tras la implantación del RTA, ningún paciente con AC y un paciente con CCE (1,0 %) experimentaron neumonitis de grado neumonitis de grado 5. Además, las incidencias de neumonitis de grado 3 se redujeron significativamente con respecto a las registradas antes de la terapia antirretroviral.</p>		MEDIA
Mushonga 2023 (44)	<p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Identificar la incidencia de replanificación no prevista de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico estadio III.</li> <li>– Críterios de inclusión:</li> </ul> <p>Pacientes recién diagnosticados/as de cáncer de pulmón no microcítico estadio III.</p> <p>Radioterapia radical: dosis planificada mayor o igual a 60 Gy repartida en 30 fracciones diarias en un plazo de seis semanas (o equivalente).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Críterios de exclusión: no especificados.</li> </ul> <p><b>Exposición:</b> RTA <i>offline</i>. La RTA era indicada por el/la radioterapeuta cuando la TC de haz cónico no coincidía con la simulación inicial (ej. reinflación pulmonar, reducción del tumor, crecimiento del tumor, desplazamiento del tumor, discordancia anatómica ósea o de la vía aérea).</p>	<p><b>Población:</b> pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico estadio III que reciben tratamiento con radioterapia con intención curativa.</p>	<p><b>Número de personas / grupo:</b> RTA 16; no-RTA 128.</p> <p><b>Características cohorte expuesta:</b> las personas expuestas proceden del ámbito hospitalario. No se describen sus características.</p> <p><b>Características cohorte no expuesta:</b> personas no expuestas proceden del ámbito hospitalario. No se describen sus características.</p> <p><b>Factor de exposición:</b> RTA <i>offline</i>.</p> <p><b>Tipo de Comparación:</b> ausencia de RTA <i>offline</i>. Vértebra como elemento de referencia en el posicionamiento.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> no se especifica.</p>	<p>– SG:</p> <p>p50: RTA 33,3 meses (IC 95 % [10,3-43,9]), no-RTA 36,3 meses (IC 95 % [27,4-66,5]).</p> <p>– Recurrencia local:</p> <p>RTA 6/16, no-RTA 31/128.</p> <p>* p50: RTA 25,0 meses (IC 95 % [10,3-41,3]), no-RTA 19,5 meses (IC 95 % [11,8-23,2]).</p> <p>– Recurrencia regional:</p> <p>RTA 8/16, no-RTA 30/128.</p> <p>p50: RTA 16,9 meses (IC 95 % [3,5-41,3]), no-RTA 18,2 meses (IC 95 % [11,8-23,2]).</p>	<p>En este estudio, la mediana de SG y la mediana de tiempo hasta la recurrencia local y regional fueron similares en pacientes que requirieron una nueva planificación y quienes no la requirieron, aunque el número de pacientes a quienes se realizó una nueva planificación fue superior.</p> <p>Hubo replanificación no prevista en 11 % de los/las pacientes que iniciaron tratamiento con radioterapia con intención curativa.</p> <p>Un mayor volumen planificado objetivo del tumor primario y de los nódulos afectados se asociaron con la replanificación.</p>	BAJA

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Mushonga 2023 (44) (continuación)	Localización y periodo de realización: estudio realizado en un único centro hospitalario (Odette Cancer Centre, Canadá). Periodo: enero 2016-diciembre 2019.	Efectos clínicos: SG, recurrencia local y recurrencia regional.	Perdidas: n.º / grupo: no se especifica.		Son necesarias técnicas de replanificación optimizadas para garantizar la eficiencia de los protocolos de replanificación y facilitar su adopción en la práctica clínica habitual.	BAJA
Portal 2023 (45)	Diseño: cohortes retrospectivo.  Objetivos: analizar las diferencias en términos de toxicidad entre pacientes con cáncer de pulmón no microcítico cuyo tratamiento incluye inmunoterapia más RTA o inmunoterapia más RTC.  Localización y periodo de realización: estudio realizado en un único centro hospitalario (New Jersey, EE. UU.). Periodo: enero 2015-junio 2020.	<b>Población:</b> pacientes diagnosticados/as de cáncer de pulmón no microcítico (estadio III o IV oligometastásico) que reciben tratamiento con quimio-radioterapia más inmunoterapia.  <b>Criteria de inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Estadio III o IV oligometastásico de cáncer de pulmón no microcítico.</li><li>– Tratamiento con quimio-radioterapia más inmunoterapia.</li></ul> <b>Criteria de exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Progresión de la enfermedad después del tratamiento con quimio-radioterapia, pero antes de recibir inmunoterapia.</li><li>– Pérdida de seguimiento.</li></ul> <b>Exposición:</b> inmunoterapia más RTA <i>offline</i> . La adaptación era realizada por el/la radioterapeuta cuando en la TC de haz cónico se observaba una disminución del volumen del tumor primario de aproximadamente un 20 %.  <b>Efectos clínicos:</b> neumonitis por radiación y esofagitis por radiación.	<b>Número de personas / grupo:</b> RTA 10; no-RTA 15.  <b>Características cohorte expuesta:</b> las personas expuestas proceden del ámbito hospitalario.  Histograma dosis-volumen.  Volumen tumoral macroscópico: 346,2 (269,7).  <b>Características cohorte no expuesta</b> personas no expuestas proceden del ámbito hospitalario.  Histograma dosis-volumen.  Volumen tumoral macroscópico: 153,0 (99,6).  <b>Factor de exposición:</b> plan adaptado de radioterapia (RTA) <i>offline</i> durante el tratamiento.  <b>Tipo de Comparación:</b> ausencia de plan adaptado de radioterapia (RTA) <i>offline</i> durante el tratamiento.  <b>Periodo de seguimiento:</b> no se especifica.  <b>Perdidas: n.º / grupo:</b> pérdidas eliminadas en fase de diseño del estudio.  ** Un paciente fue excluido del análisis de esofagitis al realizarse una esofagectomía transhiatal antes de recibir radioterapia.	Diferencia significativa ( $p = 0,019$ ) de volumen tumoral macroscópico bruto entre pacientes adaptados/as ( $346,2 \pm 269,7 \text{ cm}^3$ ) y no adaptados/as ( $153,1 \pm 99,6 \text{ cm}^3$ ).  Neumonitis por radiación <ul style="list-style-type: none"><li>* Grado 1: 1/10 RTA, 1/15 no-RTA; grado 2: 0/10 RTA, 2/15 no-RTA; grado 3: 1/10 RTA, 0/15 no-RTA; total: 2/10 RTA, 3/15 no RTA.</li><li>* Regresión lineal múltiple: no diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (<math>p = 0,59</math>).</li></ul> Covariables: IMC, edad, dosis máxima esofágica.  El 20 % de los/las pacientes ( $n = 5$ ) experimentaron neumonitis grado 1 o mayor. De estos/as pacientes dos eran del grupo RTA y tres del grupo control.  El mayor grado de neumonitis fue grado 3 en el grupo RTA.  Esofagitis por radiación: <ul style="list-style-type: none"><li>* Grado 1: 3/9 RTA, 5/15 no-RTA; grado 2: 4/9 RTA, 7/17 no-RTA; total: 7/9 RTA, 12/15 no-RTA.</li><li>* Regresión lineal múltiple: no diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (<math>p = 0,71</math>).</li></ul> Covariables: IMC, edad, V20 pulmón izquierdo, dosis máxima pulmón derecho.  El 76 % de los/las pacientes experimentaron esofagitis grado 1 o mayor (19/25 ya que un/a paciente fue excluido/a). De los/las 19 pacientes que presentaron esofagitis, siete eran del grupo RTA y 12 del grupo control.  El mayor grado de esofagitis era grado 2 en ambos grupos.  No hubo diferencias estadísticamente toxicidades entre los dos grupos.	Los resultados sugieren que la RTA mitiga la toxicidad relacionada con la quimio-radioterapia y la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado.	MEDIA

## Anexo V. Análisis comparativo RTA vs. RTC en CCC

Variables/ Estudios	Yang <i>et al.</i> (2013) (33)	Chen <i>et al.</i> (2014) (34)	Chen <i>et al.</i> (2017) (35)	Luo <i>et al.</i> (2017) (36)	Maheshwari <i>et al.</i> (2020) (37)	Chaterjee <i>et al.</i> (2022) (38)	Zhou <i>et al.</i> (2022) (39)	Castelli <i>et al.</i> (2023) (40)	Uchinami <i>et al.</i> (2023) (41)
Diseño	Cohortes prospectivo	Cohortes retrospectivo	Cohortes prospectivo	Cohortes retrospectivo	ECA	Cohortes prospectivo	Cohortes retrospectivo	ECA	Cohortes retrospectivo
Calidad	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Alta	Baja
Pacientes	N = 129  Carcinoma nasofaringeo no metastásico 15 (11,6 %) estadio I; 32 (24,8 %) estadio II; 46 (35,7 %) estadio III; y 36 (27,9 %) estadio IV.  RTA n = 86 No-RTA n = 43  Sin datos sobre intención curativa o paliativa.  Sin datos sobre dosis de radiación y número de fracciones.	N = 317  CCC escamoso Grupo RTA: 9 % T0; 14 % T1; 22 % T2; 22 % T3; y 33 % T4.  Clasificación N: 12 % N0; 12 % N1; 53 %, N2; y 24 % N3. Todos M0.	N = 198  CCC escamoso RTA 63 (78 %); 91 no-RTA (76 %).  Sin datos sobre el estadio.	N = 200  Carcinoma nasofaringeo localmente avanzado (T3/T4)	N = 60  CCC escamoso estadio 3/4	N = 87  CCC escamoso. Sin datos de estadio.	N = 190  Carcinoma nasofaringeo no metastásico  RTA: Estadio clínico I n = 12 (8,4 %), II n = 34 (23,8 %), III n = 59 (41,2 %), IV n = 38 (26,6 %).  No RTA: Estadio clínico I n = 12 (8,2 %), II n = 22 (15,0 %), III n = 74 (50,3 %), IV n = 39 (26,5 %)	N = 131:  CCC escamosos estadio T3-4 o N2-3  RTA n = 66; No-RTA n = 65  Sin datos sobre Intención curativa o paliativa.	N = 72  Carcinoma nasofaringeo localmente avanzado. Estadio: 1-2 no-RTA 10 (38,5 %); RTA 15 (32,6 %).  Estadio 3-4:  no-RTA 16 (61,5 %); RTA 31 (67,4 %).
				RTA n = 79 (40 %), No-RTA n = 119 (60 %)	RTA n = 66; Emparejamiento no-RTA n = 66	RTA n = 30; No-RTA n = 30	RTA n = 45; No-RTA n = 42  Intención curativa.	RTA n = 143 (49,3 %); no-RTA; n = 47 (50,7 %)  Intención curativa.	RTA n = 46; No-RTA n = 26  Sin datos sobre intención curativa o paliativa.
				Sin datos sobre dosis radiación y número de fracciones.	Sin datos sobre dosis radiación y número de fracciones.	Dosis media primer RTA de 44 Gy (rango 8,8-60,0). Los/las pacientes recibieron 1-3 repeticiones (mediana 2).	Dosis media 7000 cGy en 33-35 fracciones  Dosis media glándula(s) de entre 25 y 30 Gy como índice para RTA.	Sin datos sobre dosis radiación y número de fracciones.  24 CNF estadio I únicamente IMRT,	Todos/as dosis de 66-71 Gy como tratamiento radical. La prescripción general de dosis fue de 70 Gy en 35 fracciones para 45 pacientes (97,8 %) en el grupo RTA y 18 pacientes (69,2 %) en el grupo no RTA.

Variables/ Estudios	Yang et al. (2013) (33)	Chen et al. (2014) (34)	Chen et al. (2017) (35)	Luo et al. (2017) (36)	Maheshwari et al. (2020) (37)	Chaterjee et al. (2022) (38)	Zhou et al. (2022) (39)	Castelli et al. (2023) (40)	Uchinami et al. (2023) (41)
Pacientes (continuación)	5 carcinomas nasofaringeos estadio I sólo radioterapia, 114 carcinomas nasofaringeos estadios II-IV quimio-radioterapia concurrente.	Quimioterapia concurrente 33 (65 %) grupo RTA y 111 (41 %) grupo no-RTA.	Quimioterapia concurrente (p = 0,71), RTA 42 (53 %) no-RTA 60 (50 %).	QT de inducción) y quimioterapia concurrente a todos/as los/las pacientes.	Quimioterapia concurrente semanal con cisplatino (40 mg/m <sup>2</sup> ).	Quimioterapia concurrente semanal con cisplatino (40 mg/m <sup>2</sup> ) durante 6 ciclos en pacientes en estadio III-IVB.	266 carcinomas nasofaringeos estadio II-IVa recibieron quimioterapia concurrente más quimioterapia adyuvante.	Quimioterapia: dosis simultánea y concomitante (cetuximab o platino).	Todos/as recibieron al menos un ciclo de quimioterapia concomitante.
Supervivencia global (SG)	SG a 2 años: 89,8 % RTA frente a 82,2 % no-RTA (p = 0,475).	SG a 2 años: 73 % en grupo con RTA y 79 % sin RTA (p = 0,55).	SG a 2 años: 83 % con RTA y 85 % sin RTA (p = 0,39).	SG a 5 años: 72,6 % en el grupo de RTA, y 69,0 % en el grupo no-RTA (HR = 0,866, IC 95 %: 0,475-1,578).	—	—	SG a 8 años: RTA 60,9 % (IC 95 %: 51,9-69,9 %); no-RTA o IMRT 59,4 % (IC 95 %: 50,8-68,0 %) (p = 0,701).	SG a los 12 meses: Grupo RTA 81,5 % (IC 95 %, 69,8 %) vs. grupo no-RTA 86,2 % (IC 95 %, 75,1-92,5 %). SG a los 24 meses: Grupo RTA 86,2 % (IC 95 %: 75,1 %-92,5 %) vs. grupo no-RTA 76,9 % (IC 95 %: 64,6-85,4 %) (p = 0,93).	SG a los 5 años: Grupo RTA: 80,7 % (IC 95 % 64,1-90,7); Grupo no-RTA: 80,8 % (IC 95 %: 61,3-91,8) (p = 0,941).
Supervivencia libre de recurrencia locoregional (SLR)				La tasa de SLR a 5 años fue significativamente mayor en pacientes tratados/as con RTA que en tratados/as con no-RTA o IMRT (96,7 % frente a 88,1 %) (p = 0,022), (HR = 0,244, IC 95 %: 0,066-0,895).	—	—	Grupo RTA mayor tasa de SLR a 8 años (87,4 % vs. 75,6 %, p = 0,025).	—	SLR a 5 años: Grupo RTA: 85,3 % (IC 95 %, 70,8-93,3); Grupo no-RTA: 61,2 % (IC 95 %, 41,7-77,8) (p = 0,024).
Control locoregional	A 2 años: 97,2 % RTA frente a 92,4 % no-RTA respectivamente, p = 0,04.	A los 2 años: 80 % (88 % en pacientes tratados/as con RTA y 79 % sin RTA (p = 0,01)).	A 2 años: 84 % en pacientes tratados/as con RTA, frente al 81 % del grupo no-RTA (p = 0,52).						

Variables/ Estudios	Yang <i>et al.</i> (2013) (33)	Chen <i>et al.</i> (2014) (34)	Chen <i>et al.</i> (2017) (35)	Luo <i>et al.</i> (2017) (36)	Maheshwari <i>et al.</i> (2020) (37)	Chaterjee <i>et al.</i> (2022) (38)	Zhou <i>et al.</i> (2022) (39)	Castelli <i>et al.</i> (2023) (40)	Uchinami <i>et al.</i> (2023) (41)	
Supervivencia libre de progresión (SLP)		—	La SLP a los 2 años fue del 75 % con RTA y del 78 % sin-RTA ( $p = 0,48$ ).	La SLP a 5 años fue del 77,5 % en el grupo RTA, y 65,4 % en el grupo no-RTA o IMRT ( $p = 0,073$ , HR = 0,568, IC 95 %: 0,303-1,066).	—			—	SLP a los 5 años: Grupo RTA: 81,3 % (IC 95 %: 66,7-90,4); Grupo no-RTA: 53,8 % (IC 95 %: 35,0-71,6) y ( $p = 0,015$ ).	
Supervivencia libre de metástasis (SLM)		—		La SLM a 5 años fue 78,8 % en grupo RTA vs. 69,4 % en grupo no-RTA o IMRT, ( $p = 0,277$ , HR = 0,684, IC 95 %: 0,343-1,365; HR = 0,866, IC 95 %: 0,475-1,578).	—	—	A los 8 años tasa SLM: Grupo RTA: 82,3 % (IC 95 %: 75,4-89,2 %). Grupo no-RTA o IMRT: 76,8 % (IC 95 % 69,0-84,6 %) ( $p = 0,378$ ).	—	No se encontraron diferencias significativas en la SLM a los 5 años entre ambos grupos: Grupo RTA: 92,7 % (IC 95 %: 79,6-97,6); Grupo no-RTA: 84,6 % (IC 95 %: 65,5-93,6) y ( $p = 0,255$ ).	
R										
Remisión completa (RC)		—	—		Al final del tratamiento de quimioterapia (6-7 dosis) se observó una RC en 20 pacientes (66,7 %) en grupo RTA vs. 23 (76,7 %) en no-RTA. A los 6 meses tras finalizar el tratamiento, 29 pacientes del grupo con RTA (96,7 %) vs. 27 (90 %) pacientes no-RTA alcanzaron la RC.		—	—	—	—

Variables/ Estudios	Yang <i>et al.</i> (2013) (33)	Chen <i>et al.</i> (2014) (34)	Chen <i>et al.</i> (2017) (35)	Luo <i>et al.</i> (2017) (36)	Maheshwari <i>et al.</i> (2020) (37)	Chaterjee <i>et al.</i> (2022) (38)	Zhou <i>et al.</i> (2022) (39)	Castelli <i>et al.</i> (2023) (40)	Uchinami <i>et al.</i> (2023) (41)
Remisión parcial (RP)		—	—		Al final del tratamiento de quimioterapia (6-7 dosis), nueve pacientes (30 %) en grupo RTA vs. siete pacientes (23 %) en grupo no-RTA presentaron RP.		—	—	—
Toxicidad cutánea		—	La incidencia de toxicidad cutánea aguda de grado 3+ fue del 15 % en RTA y del 35 % en grupo no-RTA ( $p = 0,01$ ). La incidencia de toxicidad cutánea de grado 4 (ulceración) fue del 1 % en RTA y el 3 % sin RTA ( $p = 0,11$ ).		Reacciones cutáneas agudas de grado 2 que fueron del 66,7 % en grupo RTA y 70 % en pacientes no-RTA ( $p = 0,79$ ).	—	—	—	—
Toxicidad en mucosa oral (estomatitis)		—	La incidencia de estomatitis grado 3 fue del 15 % en grupo RTA y 29 %, sin RTA ( $p = 0,03$ ).		En grupo RTA 22 (73,3 %) presentaron estomatitis vs. 18 (60 %) en grupo no-RTA ( $p = 0,48$ ).		—	—	—
Disfagia					Disfagia grado 3: RTA cinco (16,7 %) vs. seis (20 %). Disfagia grado 2: RTA 19 (63,3 %) vs. 10 (33,3 %) ( $p = 0,99$ ).			—	—
Xerostomía					Al finalizar el tratamiento, 100 % xerostomía grado I o II en ambos brazos (criterios RTOG). A los 6 meses: menor en el grupo RTA ( $p = 0,0149$ ), xerostomía de grado > 2 en grupo RTA (93,7 %) vs. control (96,7 %) (criterios CTCAE).	Nueve pacientes (6,6 %) con grado 3-4 xerostomía. La incidencia de xerostomía severa era menor en pacientes tratados/as con RTA (replanificación de la IMRT) (3,5 % vs. 9,5 %, $p = 0,038$ ).	La media del flujo salival (parafina) a los 12 meses fue de 630 (450) mg/min en el brazo RTA y de 584 (464) mg/min en el brazo estándar ( $p = 0,64$ ).	—	—

Variables/ Estudios	Yang <i>et al.</i> (2013) (33)	Chen <i>et al.</i> (2014) (34)	Chen <i>et al.</i> (2017) (35)	Luo <i>et al.</i> (2017) (36)	Maheshwari <i>et al.</i> (2020) (37)	Chaterjee <i>et al.</i> (2022) (38)	Zhou <i>et al.</i> (2022) (39)	Castelli <i>et al.</i> (2023) (40)	Uchinami <i>et al.</i> (2023) (41)	
QoL	RTA presentaron mejoras estadística y clínicamente significativas en la mayoría de las escalas de QoL, incluyendo la QoL global, las 2 escalas funcionales (rol y funcionamiento social) y las 4 escalas de síntomas (disnea, apetito, estreñimiento y diarrea). Los/las pacientes sin RTA notificaron más complicaciones, incluidos problemas con el habla, el contacto social y los dientes, así como problemas para abrir la boca y problemas de boca seca y saliva pegajosa.				Medición basal datos de 81/87 pacientes, a los 3 meses de 52 y a los 9 meses de 32 pacientes. Basal: no se observaron diferencias en la QoL en pacientes RTA y no-RTA. QoL global (PSRTA global XeQoL) a los 3 meses RTA vs. no-RTA, la QoL disminuyó (2,3 vs. 1,2; p = 0,002), así como en los dominios de dolor, psicología y social. EORTC QLQ-C30 y HN35 fueron peores resultados en grupo RTA para la salud bucal, problemas al hablar, comer en sociedad, boca seca, saliva pegajosa y deglución. Global QoL peor puntuación en pacientes con RTA vs. no-RTA (50 vs. 60, p = 0,08). A los 9 meses los valores eran similares a los basales.	—	20 de 45 pacientes (44,4 %) en el grupo de RTA con xerostomía, en comparación con 24 de 52 (46,2 %) en el grupo no-RTA (p > 0,99).	—	—	—

Variables/ Estudios	Yang <i>et al.</i> (2013) (33)	Chen <i>et al.</i> (2014) (34)	Chen <i>et al.</i> (2017) (35)	Luo <i>et al.</i> (2017) (36)	Maheshwari <i>et al.</i> (2020) (37)	Chaterjee <i>et al.</i> (2022) (38)	Zhou <i>et al.</i> (2022) (39)	Castelli <i>et al.</i> (2023) (40)	Uchinami <i>et al.</i> (2023) (41)
Otros efectos adversos			<p>Toxicidad aguda de grado 3+, para esofagitis, edema laríngeo, neuropatía u otitis media (<math>p &gt; 0,05</math> para todos/as).</p> <p>No diferencias en hospitalización aguda o número medio de días de tratamiento perdidos entre las dos cohortes (<math>p &gt; 0,05</math>, para ambas).</p> <p>Incidencia de colocación de sonda de gastrostomía reactiva 33 % grupo RTA vs. 30 % grupo no-RTA (<math>p = 0,28</math>).</p> <p>Contexto tardío: la incidencia de cualquier toxicidad de grado 3+ 14 % grupo RTA y 19 % no-RTA (<math>p = 0,82</math>), la más frecuente la disfagia.</p> <p>No diferencias en incidencia de estenosis esofágica en RTA vs. no-RTA (5 frente a 4 %) y/o dependencia de la sonda de gastrostomía a los 6 meses (9 vs. 6 %) o a los 12 meses (1 frente a 1 %). (<math>p &gt; 0,05</math>, para todos/as).</p>				<p>39 pacientes (13,4 %) con grado 3-4 pérdida audición.</p> <p>14 pacientes (4,8 %) con grado 3-4 fibrosis de piel.</p>	—	—

## Anexo VI. Análisis comparativo RTA vs. RTC en cáncer de pulmón

Estudio/variable	Möller <i>et al.</i> (2022) (42)	Tvilum <i>et al.</i> (2023) (43)	Mushonga <i>et al.</i> (2023) (44)	Portal <i>et al.</i> (2024) (45)
Características estudio	Estudio de cohortes retrospectivo	Estudio de cohortes retrospectivo	Estudio de cohortes retrospectivo	Estudio de cohortes retrospectivo
Calidad	Media	Media	Baja	Media
Pacientes	<p>RTA n = 225 No-RTA n = 184</p> <p>Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado (estadio III) y estadio I-II si la localización del tumor no era elegible para SBRT y pacientes estadio IV con enfermedad oligometastásica.</p> <p>Todos con intención curativa.</p> <p>Radioterapia 50-66 Gy (25-33 fracciones).</p> <p>Se excluyeron cinco pacientes con radioterapia pulmonar previa y 26 pacientes en ensayos de reclutamiento. Dos pacientes se perdieron durante el seguimiento.</p> <p>Se administró quimioterapia estándar concomitante en tres ciclos de un derivado del platino (carboplatino AUC5 o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>) combinado con vinorelbina (60 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y el día 8 en cada ciclo).</p> <p>La quimioterapia secuencial, completada entre 2 a 5 semanas antes del inicio de la radioterapia, consistía en 1 a 4 ciclos de carboplatino (AUC ciclos de carboplatino (AUC5) combinado con vinorelbina (60 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 en el primer ciclo, 80 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 en ausencia de toxicidades hematológicas de grado 3).</p>	<p>RTA n = 240 No-RTA n = 173</p> <p>Pacientes consecutivos/as con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado (estadio III)</p> <p>Tratados/as con RTA y estadio I-II no elegibles para cirugía o SBRT y pacientes con enfermedad oligometastásica estadio IV tratados/as antes o simultáneamente con radioterapia corporal estereotáctica.</p> <p>Tratamiento con quimio-radioterapia combinada de intención curativa.</p> <p>Dosis homogéneas que oscilaban de 50 a 66 Gy en 25-33 fracciones.</p> <p>Quimioterapia concomitante con cisplatino o carboplatino o carboplatino en combinación con vinorelbina los días 1 y 8 de cada ciclo. Una pequeña proporción de pacientes (n = 19; no-RTA = 7; RTA = 12) no recibió quimioterapia.</p> <p>El volumen diana interno se realizó mediante una expansión del volumen objetivo clínico en 5 mm a la izquierda-derecha, 5 mm anteroposterior y 10 mm craneocaudal. El volumen diana interno se amplió 5 mm izquierda-derecha, 5 mm anteroposterior y 8 mm craneocaudal para crear el volumen diana de planificación.</p> <p>El volumen diana de planificación se creó mediante una expansión del volumen objetivo clínico en 4 mm izquierda-derecha, 4 mm anteroposterior y 5 mm craneocaudal para el tumor primario, mientras que para los ganglios linfáticos se aplicaron márgenes de 7 mm izquierda-derecha, 7 mm anteroposterior y 8 mm craneocaudal. Se aplicaron los mismos márgenes para el CCE y el AC antes y después de la RTA.</p> <p>La dosis se administró normofraccionada con 2 Gy/fracción/5 fracciones semanales.</p>	<p>RTA n = 16 No-RTA n = 128</p> <p>Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado (estadio III).</p> <p>Tratados con radioterapia radical definida como una dosis de radioterapia planificada de ≥ 60 Gy en 30 fracciones diarias durante 6 semanas o su equivalente radiobiológico.</p> <p>A todos/as los/las pacientes se les planificó una IMRT o una terapia de arco volumétrico modulado.</p> <p>Se añadió una expansión mínima de 7 mm al volumen objetivo interno para generar la TVP, primaria y nodal.</p>	<p>RTA n = 10 No-RTA n = 15</p> <p>Cáncer de pulmón no microcítico (estadio III o IV) y tratamiento primario con quimiorradiación e inmunoterapia concurrente o adyuvante.</p> <p>90 % de los/las pacientes dosis de 6000 cGy (n = 23), 96 % de los/las pacientes con radiación fotónica estándar.</p> <p>RTA <i>offline</i>. La adaptación a criterio del médico, máximo de 2 adaptaciones por paciente (n = 3, recibieron 2 adaptaciones del plan).</p> <p>Todos/as con quimioterapia concurrente, régimen más común el de carboplatino y paclitaxel (n = 18, 72 %). La mayoría de los/las pacientes recibieron inmunoterapia con pembrolizumab (n = 15, 60 %), y un menor número de pacientes recibió una combinación adyuvante de ipilimumab y nivolumab (n = 5, 20 %), nivolumab como agente único (n = 3, 12 %), y durvalumab (n = 2, 8 %). Siete pacientes recibieron inmunoterapia (pembrolizumab) simultáneamente con la radioterapia.</p>

Estudio/variable	Möller <i>et al.</i> (2022) (42)	Tvilum <i>et al.</i> (2023) (43)	Mushonga <i>et al.</i> (2023) (44)	Portal <i>et al.</i> (2024) (45)
Supervivencia global (SG)	<p>Curvas de Kaplan-Meier (2 años): no-RTA 43 %, RTA 56 %.</p> <p>p50: no-RTA 20 meses, RTA 28 meses.</p> <p>Regresión de Cox (5 años): RTA vs. pre-RTA HR = 0,71 (IC 95 % [0,57-0,88]).</p> <p>Regresión de Cox multivariante (5 años): RTA vs. pre-RTA HR = 0,68 (IC 95 % [0,55-0,85]).</p> <p>Covariables: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia y situación funcional basal.</p>	<p>Curvas de Kaplan-Meier (2 años):</p> <p>AC: no-RTA 53,9 % (IC 95 % [44,5-65,4 %]), RTA 58,9 % (IC 95 % [51,3-67,6 %]);</p> <p>CEE: no-RTA 31,0 % (IC 95 % [22,5-42,6 %]), RTA 54,5 % (IC 95 % [45,6-65,3 %]).</p> <p>Regresión de Cox multivariante (5 años):</p> <p>AC: RTA vs. no-RTA HR = 0,876 (IC 95 % [0,626-1,226]);</p> <p>CCE: RTA vs. pre-RTA HR = 0,683 (IC 95 % [0,478-0,978]).</p> <p>Covariables: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia, dosis media cardiaca, dosis media pulmonar, situación funcional basal, edad, estadio.</p>	<p>p50: RTA 33,3 meses (IC 95 % [10,3-43,9]), no-RTA 36,3 meses (IC 95 % [27,4-66,5]).</p>	—
Supervivencia libre de progreso (SLP)	<p>Curvas de Kaplan-Meier (2 años): no-RTA 22 %, RTA 30 %.</p> <p>Regresión de Cox (5 años): RTA vs. no-RTA HR = 0,76 (IC 95 % [0,62-0,94]).</p> <p>Regresión de Cox multivariante (5 años): RTA vs. no-RTA HR = 0,74 (IC 95 % [0,60-0,92]).</p> <p>Covariables: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia y situación funcional basal.</p>			
Fracaso locorregional (FLR)	<p>FLR (5 años):</p> <p>Regresión de Cox: RTA vs. pre-RTA HR = 0,84 (IC 95 % [0,63-1,12]).</p>	<p>FLR (2 años)</p> <p>Curvas de Kaplan-Meier: AC/no-RTA 37,6 % (IC 95 % [23,7-49,0 %]), AC/RTA 47,1 % (IC 95 % [35,8-56,4 %]);</p> <p>CCE/no-RTA 67,2 % (IC 95 % [52,3-77,4 %]), CCE/RTA 57,7 % (IC 95 % [45,8-66,9 %]).</p> <p>Regresión de Cox multivariante: AC: RTA vs. no-RTA HR = 1,103 (IC 95 % [0,708-1,718]);</p> <p>CCE: RTA vs. no-RTA HR = 0,675 (IC 95 % [0,445-1,036]).</p> <p>Covariables: volumen tumoral macroscópico, quimioterapia, estadio.</p>	<p>Recurrencia local: RTA 6/16, no RTA 31/128.</p> <p>p50: RTA 25,0 meses (IC 95 % [10,3-41,3]), no-RTA 19,5 meses (IC 95 % [11,8-23,2]).</p> <p>Recurrencia regional: RTA 8/16, no-RTA 30/128.</p> <p>p50: RTA 16,9 meses (IC 95 % [3,5-41,3]), no-RTA 18,2 meses (IC 95 % [11,8-23,2]).</p>	—
Metástasis a distancia	<p>Metástasis a distancia (5 años):</p> <p>Regresión de Cox: RTA vs. no-RTA HR = 1,03 (IC 95 % [0,78-1,36]).</p>			

Estudio/variable	Möller <i>et al.</i> (2022) (42)	Tvilum <i>et al.</i> (2023) (43)	Mushonga <i>et al.</i> (2023) (44)	Portal <i>et al.</i> (2024) (45)
Muerte sin evidencia de enfermedad	Muerte sin evidencia de enfermedad (5 años): Regresión de Cox: RTA vs. pre-RTA HR = 0,60 (IC 95 % [0,34-1,05]).			
Esofagitis por radiación	—	—	—	<p>Grado 1: 3/9 RTA, 5/15 no-RTA; grado 2: 4/9 RTA, 7/17 no-RTA; total: 7/9 RTA, 12/15 no-RTA.</p> <p>Regresión lineal múltiple: no diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (<math>p = 0,71</math>).</p> <p>Covariables: IMC, edad, V20 pulmón izquierdo, dosis máxima pulmón derecho.</p> <p>76 % de los/las pacientes experimentaron esofagitis grado 1 o mayor (19/25 ya que un/una paciente fue excluido). De 19 que presentaron esofagitis, siete eran del grupo RTA y 12 del grupo control. El mayor grado de esofagitis era grado 2 en ambos grupos.</p> <p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en las toxicidades entre los dos grupos.</p>
Neumonitis por radiación	<p>Neumonitis por radiación (9 meses): Curvas de Kaplan-Meier: grado 2-5 (no-RTA 50 %, RTA 20 %), grado 3-5 (no-RTA 21 %, RTA 7 %) y grado 5 (no-RTA 7,1 %, RTA 0,4 %).</p> <p>Regresión de Cox: grado 2-5 (RTA vs. no-RTA HR = 0,31 (IC 95 % [0,22-0,46]), grado 3-5 (RTA vs. pre-RTA HR = 0,30 (IC 95 % [0,17-0,52]) y grado 5 (RTA vs. pre-RTA HR = 0,05 (IC 95 % [0,01-0,41])).</p>	<p>Neumonitis por radiación (1 año): menor incidencia en grupo RTA.</p> <p>* Log-rank test: grado 5 (AC <math>p = 0,01</math>, CCE <math>p = 0,02</math>), grado 3-5 (AC <math>p &lt; 0,01</math>, CCE <math>p = 0,01</math>).</p> <p>En cifras brutas, cuatro pacientes con AC (4,5 %) y seis pacientes con CCE (7,1 %) experimentaron neumonitis de grado 5 antes de la RTA.</p> <p>Tras la implantación del RTA, ningún/a paciente con AC y un/una paciente con CCE (1,0 %) experimentaron neumonitis de grado 5. Además, las incidencias de neumonitis de grado 3 se redujeron significativamente con respecto a las registradas antes de la terapia antitumoral.</p>	—	<p>Neumonitis por radiación: Grado 1: 1/10 RTA, 1/15 no-RTA; grado 2: 0/10 RTA, 2/15 no-RTA; grado 3: 1/10 RTA, 0/15 no-RTA; total: 2/10 RTA, 3/15 no-RTA.</p> <p>Regresión lineal múltiple: no diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (<math>p = 0,59</math>).</p> <p>Covariables: IMC, edad, dosis máxima esofágica.</p> <p>20 % de los/las pacientes (<math>n = 5</math>) experimentaron neumonitis grado 1 o mayor. De estos/as pacientes dos eran del grupo RTA y tres del grupo control. El mayor grado de neumonitis fue grado 3 en el grupo RTA.</p>

