

Coste efectividad comparado del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa

Compared cost- effectiveness
evaluation of the brachytherapy
and external radiotherapy in the
treatment of breast cancer patients

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas de Salud



Comunidad
de Madrid

Dirección General de Planificación,
Investigación y Formación
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Coste efectividad comparado del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa

Compared cost- effectiveness
evaluation of the brachytherapy
and external radiotherapy in
the treatment of breast cancer
patients

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Coste efectividad comparado del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa. Compared cost- effectiveness evaluation of the brachytherapy and external radiotherapy in the treatment of breast cancer patients. Carlos Martín Saborido. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid, 2015

1 Archivo PDF - (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-17-027-A

Braquiterapia
Radioterapia intraoperatoria
Irradiación parcial de la mama
Irradiación total de la mama
Cáncer de mama estadio precoz

Dirección: Paloma Arriola Bolado

Autor: Carlos Martín Saborido

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Brezmes A, López M, Mendieta JM)

Apoyo y gestión documental: Álvarez N, Redondo JC

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

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Planificación, Investigación y Formación

Maquetación: Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid

NIPO: 680-17-027-4

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

Para citar este informe: Martín Saborido, C. Coste efectividad comparado del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



**Biblioteca
virtual**

Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la **Comunidad de Madrid** y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



www.madrid.org/publicamadrid

Coste efectividad comparado del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa

Compared cost- effectiveness
evaluation of the brachytherapy
and external radiotherapy in
the treatment of breast cancer
patients

Declaración de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Abreviaturas

- 3D-CRT: radioterapia conformada 3D
APBI: accelerated partial breast irradiation, irradiación parcial acelerada de la mama
AVAC: años de vida ajustados por calidad
AWBI: accelerated whole breast irradiation, irradiación total acelerada de la mama
ASTRO: American Society for Radiation Oncology, Sociedad Americana de Oncología Radioterápica
BT: braquiterapia
EBRT: external beam radiation, haz externo de radiación
ECA: ensayo clínico aleatorizado
GEC-ESTRO: Groupe Européen de Curiothérapie and European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Grupo Europeo de Curiterapia y Sociedad Europea de Oncología Radioterápica
HRD: high rate dose, alta tasa de dosis
ICER: incremental cost effectiveness ratio
IMRT: radioterapia de intensidad modulada
LRD: low rate dose, baja tasa de dosis
RCEI: ratio coste efectividad incremental
RIO: radioterapia intraoperatoria
ReIO: radioterapia intraoperatoria con electrones
WBI: whole breast irradiation, irradiación completa de la mama

Índice

Resumen	11
Summary	12
Introducción	14
Descripción de la patología y su tratamiento.....	14
Descripción de las técnicas objeto de evaluación	16
Radioterapia externa	16
Braquiterapia.....	16
Radioterapia intraoperatoria.....	18
Objetivo	24
Metodología	25
Desarrollo del modelo y evaluación coste efectividad.....	25
Diseño del modelo.....	25
Definición de los estados: costes y utilidades	26
Efectividad, probabilidades de transición entre los estados.....	34
Análisis.....	34
Revisión sistemática de la literatura	35
Resultados	37
Resultados de la revisión sistemática.....	37
Evidencia económica.....	38
Evidencia clínica	39
Implicaciones de la evidencia disponible.....	40
Resultados de la evaluación económica y modelo	41
Análisis del caso base	41
Análisis de sensibilidad univariante	42
Análisis de sensibilidad probabilístico	43

Discusión	45
Conclusiones	46
Anexos	47
Bibliografía.....	61

Lista de figuras

Figura 1. Braquiterapia intersticial de la mama	18
Figura 2. Braquiterapia intracavitaria: Mammosite®.	19
Figura 3. Radioterapia intraoperatoria: Intrabeam®.	22
Figura 4. Radioterapia intraoperatoria con electrones: ReIO Liac®.	23
Figura 5. Esquema modelo coste efectividad desarrollado para la evaluación.....	25
Figura 6. Diagrama de Flujo	37
Figura 7. Diagrama de tornado	42
Figura 8. Plano coste-efectividad probabilístico	44
Figura 9. Curva de aceptabilidad coste-efectividad.....	44

Lista de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de las pacientes para utilizar APBI fuera de los ensayos clínicos ASTRO y GEC-ESTRO	16
Tabla 2. Características de las técnicas de radioterapia intraoperatoria desarrolladas para la APBI	21
Tabla 3. Resumen costes sanitarios directos: identificación de recursos, unidades consumidas y costes unitarios y totales de las distintas técnicas de radioterapia evaluadas.....	28
Tabla 4. Resumen costes directos sanitarios y no sanitarios e indirectos en SEE	29
Tabla 5. Resumen costes directos sanitarios y no sanitarios e indirectos en RR/RL	30
Tabla 6. Resumen costes directos sanitarios y no sanitarios e indirectos en SEE-MR	32
Tabla 7. Resumen costes directos sanitarios y no sanitarios e indirectos en MtxD	33
Tabla 8. Utilidades asignadas por estado con su referencia	33
Tabla 9. Resultados del caso base	41
Tabla 10. Resultados del análisis probabilístico.....	43

Resumen

Título: Coste efectividad comparado del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa

Autor: Carlos Martín Saborido

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Persona de contacto: Paloma Arriola Bolado

Fecha: Noviembre 2015

Idioma: Español.

Tipo de publicación: Informe de evaluación de tecnologías sanitarias- Modelo y Análisis Coste-Efectividad

Páginas: 68

Nº Referencias: 51

Tipo de tecnología: Técnicas radioterápicas

Palabras clave: Braquiterapia, radioterapia intraoperatoria, irradiación parcial de la mama, irradiación total de la mama, radioterapia externa, cáncer de mama estadio precoz, coste-efectividad.

Introducción: Entre las terapias utilizadas actualmente para el tratamiento del cáncer de mama en estadio precoz, se encuentran la irradiación parcial acelerada, la radioterapia intraoperatoria y la irradiación total de la mama. Las dos primeras se perfilan como alternativas a la radioterapia externa en términos de reducción del área irradiada y de la duración del tratamiento.

Objetivo: Comparar el coste efectividad de las distintas tecnologías de irradiación disponibles (radioterapia externa completa de la mama, braquiterapia y radioterapia intraoperatoria) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en estadio precoz tras la cirugía conservadora.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda atemporal incluyendo las bases de datos y o buscadores Pubmed, Embase, DARE, NHS Economic Evaluation, clinicaltrials.org y google scholar para recuperar la información publicada relativa a la radioterapia intraoperatoria. Se construyó un modelo de Markov con 7 posibles estados donde las pacientes transitan en ciclos de 4 meses durante un horizonte temporal de 10 años. Se recogieron costes y utilidades para cada ciclo y cada una de las tres alternativas incluidas

Resultados: Se observó que la opción que incurre en menos costes es la radioterapia intraoperatoria; sin embargo, es la que menos AVACs genera debido principalmente al mayor número de recurrencias locales y regionales, y por tanto, mayor mortalidad. Por otro lado, la irradiación total de la mama es más efectiva en términos de AVACs generados, aunque es la opción más costosa. La braquiterapia tiene un coste medio entre la radio-

terapia intraoperatoria y la irradiación total de la mama y genera también un número intermedio de AVACs. Los análisis de sensibilidad univariante y probabilístico no hacen que varíe el resultado. La radioterapia externa se mantiene como la mejor estrategia siendo la opción más coste-efectiva en el 89.9% de las simulaciones mientras que la braquiterapia solo lo hace el 6.6% de las veces y la radioterapia intraoperatoria el 3.6% restante

Conclusiones: A pesar de que el modelo refleja que ninguna de las dos tecnologías comparadas con la radioterapia externa consigue ser más coste-efectiva que esta aunque los costes son menores en ambas, la falta de datos precisos para alimentar el modelo no permite recomendar, con la evidencia actual, ninguna de las dos nuevas alternativas frente a la radioterapia externa. Es necesario realizar nuevos estudios que permitan recoger tanto datos de costes fiables para el entorno español como datos clínicos sobre la efectividad comparada de las técnicas evaluadas en este informe

Summary

Title: Compared Cost- effectiveness Evaluation of the Brachytherapy and External Radiotherapy in the treatment of breast cancer patients.

Author: Carlos Martín Saborido.

Agency: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Contact: Paloma Arriola Bolado.

Date: November 2015.

Language: Spanish.

Type of publication: Health Technology Assessment Report- Cost-effectiveness model and analysis.

Pages: 68

N° References: 51

Technology type: Radiotherapy techniques.

Keywords: Brachytherapy, accelerated partial breast irradiation, intraoperative radiotherapy, whole breast external irradiation, early breast cancer, cost-effectiveness.

Introduction: Within the available therapies used to treat women with early breast cancer, Accelerated partial breast irradiation and intraoperative radiotherapy are the alternatives to whole breast external radiotherapy in terms of reducing the irradiated area and the length of treatment.

Objective: Compare the cost-effectiveness of different irradiation technologies available (whole breast external radiotherapy, brachytherapy and intraoperative radiotherapy) for patients with early breast cancer after the conservative surgery.

Methodology: A database search was developed including Pubmed, Embase, DARE, NHS Economic Evaluation, clinicaltrials.org and Google Scholar in order to retrieve all published literature related to the intraoperative radiotherapy. A Markov model was developed including seven health states and modelling transitions between them in 4-months-cycles with a 10 years' time horizon. All cost and effects were collected for each of the three alternatives within the time horizon.

Results: It is observed that the option incurring in less costs is the intraoperative radiotherapy although is the option with the lowest gain in QALYs because of the high number of recurrences and therefore high mortality. On the other hand, the whole breast external radiotherapy is the most effective alternative in terms of QALYs gained but is the most costly option. Accelerated partial breast irradiation has a cost between the other two options as well as an intermediate amount of QALYs gained. Univariate and prob-

abilistic sensitivity analysis do not show any relevant change in the result. The cost-effectiveness acceptability curve places whole breast external radiotherapy in first place with a 89.9% of probability of being cost-effective whereas accelerated partial breast irradiation is cost-effective only 6.6% of the simulations and intraoperative radiotherapy only 3.6% of the times. .

Conclusions: Although the economic model shows that none of the technologies compared against external radiotherapy is more cost-effective, the lack of accurate data to populate the model prevent us to recommend the adoption of either brachytherapy or intraoperative radiotherapy. New studies dealing with costs in a Spanish setting and studies of comparative effectiveness between these technologies are needed to get accurate clinical data.

Introducción

Descripción de la patología y su tratamiento

El cáncer de mama representa el 29% de todas las posibles neoplasias malignas que afectan a la mujer en España, siendo este el más frecuente. En el año 2012 el número de mujeres españolas diagnosticadas de cáncer fue de 25.215 ⁽¹⁾.

Aunque la mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y mejora de los tratamientos, el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres. La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años ⁽¹⁾.

La supervivencia media relativa del cáncer de mama tras diez años desde el diagnóstico es del 89.2% de forma global, variando en función del estadio en el que se detectó la enfermedad, desde 98% en estadio I hasta un 10% en estadio IV. Los principales factores de riesgo son: tamaño tumoral, afectación de ganglios, grado de diferenciación celular, expresión de receptores hormonales, expresión de HER2 y subtipo luminal ⁽¹⁾ (Anexo1).

Entre los abordajes terapéuticos del cáncer de mama utilizados en las últimas décadas, el tratamiento quirúrgico conservador es el de elección entre las mujeres con cáncer en estadio precoz (estadios 0, I y II), con las mismas tasas de supervivencia que la mastectomía ^(2,3). El tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica del tumor (tumorectomía) seguida de irradiación externa completa de la mama (WBI) aunque también se está optando por la irradiación parcial acelerada de la mama (APBI), que limita el volumen a irradiar al tejido mamario en torno al lecho tumoral y acorta el tratamiento a cinco días. La radiación se dirige de forma más directa, por lo que permite utilizar dosis superiores al tratamiento convencional en menor número de fracciones ^(2,3).

Varias sociedades internacionales de oncología, Grupo Europeo de Curiterapia y Sociedad Europea de Oncología y Radiología terapéutica (GEC-ESTRO) ⁽⁴⁾ y la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) ⁽⁵⁾, basándose en revisiones sistemáticas de los estudios prospectivos publicados, han llegado a consensos sobre las condiciones que deben cumplir las pacientes para ser candidatas adecuadas para ser tratadas con APBI (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de selección de las pacientes para utilizar APBI fuera de los ensayos clínicos, ASTRO y GEC-ESTRO (adaptada)

	ASTRO		GEC-ESTRO	
	Adecuado	No adecuado	Riesgo bajo (buenos candidatos)	Riesgo alto (contraindicado)
Edad (años)	≥ 60	< 50	< 50	≤ 40
Mutación BRCA 1/2	No	Si		
Tamaño del tumor	≤ 2 cm	> 3 cm	≤ 3 cm	> 3 cm
Estadio T	T1	T3-T4	T1-T2	T2,T3,T4
Multicentrismo	Unicéntrico	Multicéntrico	Uncéntrico	Multicéntrico
Multifocalidad	Unifocal	Multifocal	Unifocal	Multifocal (> 2 cm de la lesión)
Grado	Cualquiera		Cualquiera	
Invasión linfo-vascular	No	Extensiva	No	Si
Receptores de estrógenos	Positivos		Positivos o negativos	
Estadio N	pN0	pN1, pN2, pN3	pN0	pNx;pN2a (≥ 4 ganglios positivos)
Cirugía de Ganglios linfáticos	SLNB (centinela) o ALNB (disección ganglios axilares)	Ninguna	SLNB o ALND	
Márgenes	Negativos (≥ 2 mm)	Positivos	Negativos (≥ 2 mm)	Positivos
Histología	Carcinoma Intraductal Invasivo u otra favorable	Carcinoma Intraductal Invasivo u otra favorable	Carcinoma Intraductal Invasivo u otra favorable	
Componente intraductal extensivo	No permitido	Si (> 3 cm)	No permitido	Permitido
Carcinoma Ductal In situ DCIS	No permitido	Si (> 3 cm)	No permitido	
Carcinoma Lobular in situ	Permitido		Permitido	
Tratamiento neoadyuvante	No permitido	Empleado	No permitido	Empleado

Estadio T, Estadio N: ver anexo 1. / Fuente: (4,5)

Existen diferentes técnicas de APBI que se pueden resumir en tres grandes grupos: braquiterapia, radioterapia intraoperatoria y las técnicas que aplican un haz externo de radiación.

Descripción de las técnicas objeto de evaluación

Tanto las técnicas de radioterapia externa como las técnicas de braquiterapia han sido descritas en la revisión sistemática *Efectividad comparada del tratamiento conservador del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa* ⁽⁶⁾, soporte de esta evaluación económica. Para poder construir un modelo conceptual adecuado que replicara lo mejor posible la realidad, se convocó un panel de expertos en oncología radioterápica en el Hospital la Paz de Madrid. Después de las reuniones con el panel médico se decidió incluir también en la evaluación económica la radioterapia intraoperatoria, a pesar de que esta alternativa no había sido valorada en la revisión sistemática citada.

Radioterapia externa

La irradiación completa de la mama (WBI) es la técnica convencional de radioterapia externa, basada en la aplicación de haces de radiación externa a la totalidad de la mama. Consiste en la administración de 1,8 - 2,0 Gy durante un periodo de cinco semanas hasta aplicar una dosis total de 45 - 50 Gy; una vez concluida esta fase se administra durante una semana una dosis de refuerzo (boost) en el lecho tumoral de 10-16 Gy ⁽⁷⁾.

A lo largo de los últimos años se ha introducido como alternativa a WBI, la irradiación completa acelerada de la mama (AWBI), también llamada hipofraccionada. Con la AWBI se administra la misma dosis de radiación a toda la mama en un menor número de sesiones; la dosis diaria se incrementa y el tratamiento se reduce a un periodo de tres semanas ⁽⁸⁾.

Braquiterapia

Técnica radioterápica en la que los isótopos radioactivos se colocan dentro o cerca de la zona que requiere tratamiento. Se pueden utilizar dos tipos distintos: braquiterapia intersticial y braquiterapia intracavitaria.

La braquiterapia intersticial consiste en colocar, bajo anestesia, una serie de agujas o tubos a lo largo del lecho tumoral, a través de los cuales se administra la fuente radiactiva (Iridio 192 habitualmente) a alta o baja tasa de dosis (HDR, LDR). La zona o volumen a irradiar es, generalmente, la cavidad tumoral más un margen de uno a dos centímetros. El gran

número de catéteres en un implante intersticial permite un mayor control de las dosis sobre la piel y la pared torácica, especialmente con HDR. La dosis en el tumor es más homogénea con varios puntos de irradiación de menor tamaño, en comparación con un único foco en las técnicas de catéter único. Sin embargo, el procedimiento requiere un nivel elevado de entrenamiento y habilidad y puede ser una técnica operador-dependiente. Debido a la naturaleza invasiva del procedimiento, aunque de forma infrecuente, se pueden producir infecciones, necrosis grasa o cicatrices marcadas en la zona sometida al tratamiento ⁽⁹⁾.

Figura 1. Braquiterapia intersticial de la mama



Fuente: (9)

Cuando se introduce el dispositivo en la cavidad quirúrgica estamos hablando de braquiterapia intracavitaria. Los dispositivos disponibles para esta técnica son: Mammosite® (aprobado por la FDA en 2002), Axxent® (aprobado por la FDA en 2006), Contura® (aprobado por la FDA en 2007) o SAVI® (aprobado por la FDA en 2006). El dispositivo más utilizado es Mammosite® que consiste en un pequeño balón inflable conectado a un canal y a un catéter por el que pasa la fuente de braquiterapia HDR. El dispositivo se inserta en la cavidad quirúrgica tras la extirpación del tumor, en el mismo acto quirúrgico o posteriormente cuando los resultados histopatológicos están disponibles, mediante guía ultrasonográfica y con anestesia local. La fuente de radiación, Ir-192, llega al balón inflable por el catéter. Generalmente se administra una dosis de 34 Gy dividida en diez fracciones (3,4 Gy dos veces al día durante 5 días). Esta alternativa es más sencilla

y menos traumática que la braquiterapia intersticial multicateter. Sin embargo, por ser una técnica de un único catéter, la distribución de la dosis no puede adaptarse a cavidades irregulares o ajustarse para evitar radiar la pared torácica o la piel sin comprometer el volumen de radiación requerido ^(9, 10).

Figura 2. Braquiterapia intracavitaria: Mammosite®



Fuente: (10)

Radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que permite la administración durante la intervención quirúrgica de una única dosis de radiación ionizante directamente sobre el tumor en la cavidad quirúrgica con el objetivo de mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad por menor irradiación de tejidos sanos. Su uso se ha descrito como refuerzo o boost del tratamiento convencional de radiación externa, logrando un aumento de radiación en el volumen tumoral, o como única modalidad de radioterapia en estadios limitados del cáncer de mama ^(11, 12).

En este informe nos vamos a centrar en la radioterapia intraoperatoria como única modalidad de radioterapia a utilizar durante la intervención quirúrgica en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz. Existen dos formas de aplicarla dependiendo del equipo de radiación utilizado ⁽¹²⁾:

- Irradiación con transporte del paciente (aceleradores fijos no exclusivos/dedicados). Tras la cirugía y exposición del área de radiación, el paciente anestesiado es trasladado a la unidad de radioterapia (búnquer o sala blindada). Es necesario utilizar un movilizador que

permita transferir el paciente de la mesa del quirófano a la camilla del acelerador. Para la preparación del entorno se requiere un tiempo de 1-2 horas (preparación del búnquer, colocación del paciente, ejecución de la RIO, retirada del aplicador y traslado del paciente fuera del búnquer, reordenación de la sala, etc.). Finalizada la RIO el paciente es trasladado de nuevo al quirófano para finalizar la intervención. También cabe la posibilidad de que este traslado hasta el acelerador sea de tan solo unos metros si la sala de operaciones se prepara dentro del búnquer (búnquer dedicado/acelerador exclusivo para la RIO).

- Irradiación sin transporte del paciente (aceleradores portátiles dedicados). El tratamiento se realiza en un quirófano normal (sin blindaje adicional) utilizando un acelerador portátil que se traslada hasta la mesa de operaciones para la ejecución de la RIO.

Actualmente en el mercado hay dos tipos de dispositivos de aceleradores portátiles, RIO INTRABEAM® que utiliza como fuente de energía rayos X de 50 kV (ortovoltaje) y RIO Liac®, Mobetrom®, Novac-7® o Elekta SL que utilizan como fuente de energía haces de electrones de 3-10 MeV. Los procedimientos realizados con estos dos tipos de dispositivos suelen llamarse respectivamente TARGIT y ELIOT (tabla 2).

Tabla 2. Características de las técnicas de radioterapia intraoperatoria desarrolladas para APBI.

	IORT/RIO (Rayos X)	IOERT/RIOe (electrones)
Punto de prescripción	2 mm	10-30 mm
Cobertura de volumen blanco	Buena Dosis prescrita a 1mm del aplicador; 5-7 Gy 10mm desde el aplicador	Excelente Dosis prescrita en el 90%; 80% de la dosis a 13mm (3MeV)- 24mm (9MeV)
Homogeneidad de dosis	Aceptable	Mejor
Protección OAR	Muy buena	Buena (varia con la localización)
Dosis piel	Mínima (puede blindarse)	Mínima
Experiencia requerida	Alta	Muy alta
Apto varios tamaños, ubicación y forma	No apta para grandes cavidades irregulares o en la periferia de la mama	No apto para tumores cerca del plexo braquial, axila o piel
Uso generalizado potencial	Bueno	Limitado
Principal inconveniente	Poca profundidad de radiación, histología no disponible	Basado en cuadrantectomía, histología no disponible

Fuente: (12)

Figura 3. Radioterapia Intraoperatoria: Intrabeam®



Fuente:(13)

(a) Acelerador portátil de rayos X Intrabeam, (b) Dispositivo Intrabeam insertado en pie portátil, (c, d) Movilidad y aplicación de la RIO con Intrabeam.

Figura 4. Radioterapia intraoperatoria con electrones: ReIO Liac®



Accessories

Device	Model
Mobile radioprotection barrier	HVL,TVL (lateral) Beam absorber (horizontal)
Patient Radioprotection Disc PATENTED	Ø 4, 5, 6, 7, 8, 9 [cm]
Software	LIAC MU Calculus and QA stability check
	LIAC Monte Carlo Simulation
	LIAC dosimetric Tool KSAT
	LIAC dosimetric Tool KQ,Q

Fuente: (14)

Objetivo

- Comparar el coste efectividad de distintas tecnologías de radioterapia para el tratamiento de pacientes con una edad media de 55 años con cáncer de mama en estadio precoz tras cirugía conservadora, tanto desde la perspectiva social como la del pagador. Las alternativas a comparar son: radioterapia externa total, braquiterapia y radioterapia intraoperatoria.
- Recuperar la evidencia publicada sobre efectividad y seguridad de la RIO en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz y secundariamente realizar una búsqueda no sistemática de evaluaciones económicas y estudios de costes que incluyan la RIO como alternativa.

Metodología

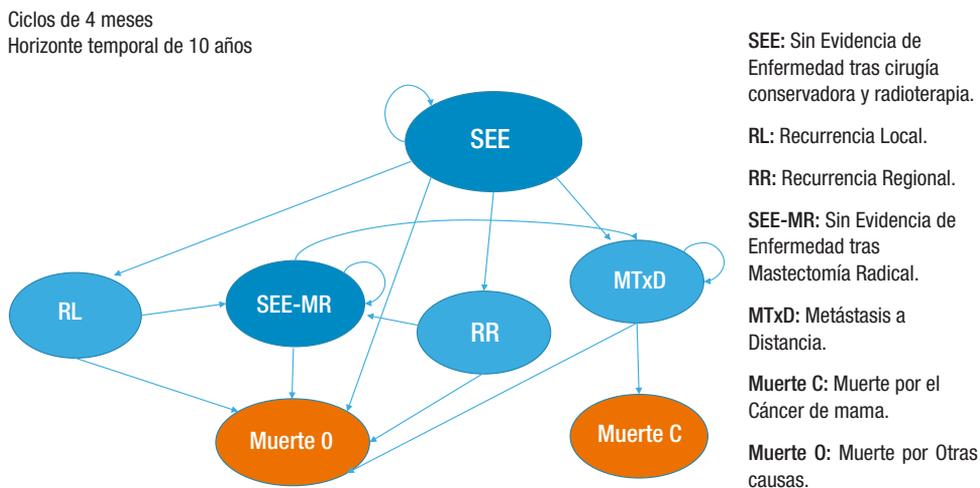
Desarrollo del modelo y evaluación coste efectividad

Diseño del modelo

Tras la revisión de la literatura científica localizada se diseñó un primer borrador de modelo de Markov que fue revisado y modificado en una reunión de trabajo con el panel de expertos asignado para este proyecto.

La representación final del modelo consta de 7 estados de salud con ciclos de 4 meses y un horizonte temporal de 10 años. La duración del ciclo está definida por la periodicidad con la que las mujeres con cáncer de mama acuden a revisar su estado de salud (habitualmente cada 4 meses los dos primeros años, cada 6 meses hasta los 5 años y posteriormente variable en función del perfil paciente); en cualquier caso, durante todo el horizonte temporal los datos se han adaptado para utilizar ciclos de 4 meses de duración.

Figura 5. Esquema modelo coste efectividad desarrollado para la evaluación.



Para mantener la homogeneidad de la evaluación económica con los estudios previos, se han utilizado las siguientes definiciones para las distintas recurrencias:

Recurrencia: reaparición de un cáncer en una paciente después de un periodo de cura clínica de al menos seis meses.

Recurrencia Local: lesión en los tejidos blandos del tórax ipsilateral anterior (piel, mama o tejido mamario residual, tejido celular subcutáneo o músculos), limitada medialmente por el esternón, superior por la clavícula, lateral por la línea axilar posterior e inferiormente por el margen costal después de un periodo de cura clínica de al menos seis meses tras el tratamiento inicial conservador (tumorectomía más radioterapia).

Recurrencia Regional: recurrencia en el tejido linfático regional no extirpado (ganglios axilares, mamaria interna y supraclaviculares) después de un periodo de cura clínica de al menos seis meses tras el tratamiento inicial conservador (tumorectomía más radioterapia).

Metástasis a Distancia: recurrencias no incluidas en la definición de local ni en regional.

Definición de los estados: costes y utilidades

El abordaje terapéutico del cáncer de mama difiere según el estadio del tumor, estadificación que se realiza habitualmente mediante la clasificación clínica TNM, que evalúa el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis (Anexo 1).

El tratamiento conservador es de elección en las pacientes con cáncer en estadio precoz (estadio 0, I y II), ya que se ha demostrado que tiene las mismas tasas de supervivencia que la mastectomía. El tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica del tumor (tumorectomía) y la aplicación de radioterapia, actualmente la técnica más utilizada es la WBI, pero la APBI lleva años utilizándose fuera de los ensayos clínicos en las pacientes que cumplen los criterios de la GESTRO y ASTRO⁽¹⁵⁾ (4, 5).

La identificación de recursos, costes unitarios y unidades consumidas para el cálculo de los costes sanitarios y no sanitarios, directos y los costes indirectos, deriva de las referencias bibliográficas, del panel de expertos consultado y de estimaciones realizadas con la ayuda de pacientes que han padecido o padecen cáncer de mama.

Todos los costes han sido actualizados al año 2015, con un factor de corrección del 3,5%.

SEE (sin evidencia de enfermedad): Cuando una paciente es diagnosticada de cáncer de mama en estadio precoz (estadio 0, I y II) y es candidata a recibir tratamiento conservador, se le realiza una resección parcial, cua-

drantectomía o tumorectomía y, durante esta o después de esta, se administra la radioterapia sobre el total de la mama o parcialmente sobre el lecho quirúrgico. En los casos en los que la paciente tenga receptores hormonales positivos, el tratamiento local irá acompañado de tratamiento sistémico con hormonoterapia durante 5 años, siendo los inhibidores de aromatasa la mejor opción para las mujeres postmenopáusicas ⁽¹⁶⁾. Si la enfermedad progresa, las pacientes pueden sufrir una recurrencia local, regional o desarrollar una metástasis. La transición de SEE a MtxD (metástasis a distancia) y a muerte por cáncer dada su baja probabilidad se ha igualado a 0.

La utilidad asignada es igual para todos los ciclos en este estado, 0,85 con un rango de 0,91 a 0,79 (Tabla 8). Para el cálculo de los costes se han tenido en cuenta los costes directos sanitarios (cuadrantectomía y radioterapia en el primer ciclo, hormonoterapia y las pruebas de seguimiento), los costes directos no sanitarios (cuidados informales de amigos y familiares y costes de desplazamiento para recibir las sesiones de radioterapia) y los costes indirectos con enfoque del capital humano (absentismo laboral). Los costes de la cuadrantectomía y radioterapia solo se imputan al primer ciclo; las pacientes que continúan en remisión durante más ciclos reducen su coste.

Para estimar el coste de la radioterapia externa total (adyuvante nivel III), la braquiterapia nivel II y III, y la radioterapia intraoperatoria, se ha utilizado la identificación de recursos y las unidades consumidas publicadas en el artículo de Jódar-Sánchez et al. ⁽¹⁷⁾, los costes unitarios publicados en los Precios Públicos de la Comunidad de Madrid 2013 ⁽¹⁸⁾ y de Euskadi 2014 y el estudio Pinar et al. ⁽¹⁹⁾ para el coste de la RIO con INTRABEAM y la radioterapia externa convencional.

Los costes unitarios derivados de precios públicos son: coste de la sesión de braquiterapia nivel II y de la braquiterapia nivel III*, consulta médica, aceptación del tratamiento (se ha considerado como precio de esta actividad el equivalente al de primera visita en consulta médica), verificación del tratamiento (se ha considerado como precio de esta actividad el equivalente al de consulta médica de seguimiento), simulación (se ha considerado como precio de esta actividad el equivalente al de consulta de alta resolución), delimitación de volúmenes (se ha considerado como precio de esta actividad el equivalente al de primera consulta médica), dosimetría, radiografía, tomografía computarizada, ecografía y hospitalización.

* El panel de expertos consensuó que el coste de la braquiterapia nivel II equivale al de la braquiterapia intersticial y el de la braquiterapia nivel III al de la braquiterapia intracavitaria (Mammosite® el dispositivo más utilizado en España).

Tabla 3. Resumen costes sanitarios directos: identificación de recursos, unidades consumidas y costes unitarios y totales de las distintas técnicas de radioterapia evaluadas.

	RT adyuvante nivel III	Braquiterapia nivel II	Braquiterapia nivel III	RIO
TOTAL	5.569,17 €	5.387,85 €	11.363,80 €	2.771,13 €
Número de sesiones	25-30	10	10	1
Coste de la radiación	3.680,45	3.852,00	9.309,00	2.381,65
Consultas médicas (n) Precio unitario: 83,46 €	8 667,68	6 500,76	6 500,76	2 166,92
Aceptación del tratamiento (n) Precio unitario: 139,1€	1 139,10	1 139,10	1 139,10	1 139,10
Verificación del tratamiento (n) Precio unitario: 83,46€	1 83,46	1 83,46	1 83,46	1 83,46
Simulación (n) Precio unitario: 222,56€	1 222,56	1 222,56	1 222,56	0 0
Delimitación de volúmenes (n) Precio unitario: 139,1€	1 139,10	1 139,10	1 139,10	0 0,00
Dosimetría (n) Precio unitario: 222,56€	1 222,56	1 222,56	1 222,56	0 0
Radiografía (n) Precio unitario: 14,38€	14 201,33	0 0	0 0	0 0
Tomografía computerizada (n) Precio unitario: 212,93€	1 212,93	1 212,93	1 212,93	0 0
Ecografía (n) Precio unitario: 15,38€	0 0	1 15,38	1 15,38	0 0
Hospitalización (n) Precio unitario: 518,95€	0 0	0 0	1 518,95	0*

Fuente: (12)

El coste de los inhibidores de la aromatasa, se realizó con la media de coste tratamiento/día de los distintos principios activos disponibles con indicación para cuatro meses y, al tener un horizonte temporal de 10 años y solo ser tratadas las pacientes durante los 5 primeros años, el coste se igualó para todos los ciclos ponderando por el número de años de tratamiento⁽²⁰⁾. El tiempo estimado, a través de las pacientes consultadas, en el que estas necesitan cuidados informales es de un mes para las tratadas con tumorectomía y radioterapia externa total de la mama, medio mes para las tratadas con tumorectomía y braquiterapia y un tercio de mes para las tratadas con tumorectomía y radioterapia in-

traoperatoria ⁽²¹⁾. El seguimiento medio está calculado con la media del coste de realizarlo con mamografía/ecografía y resonancia magnética, y añadiendo la analítica con marcadores tumorales (Euskadi 2014). Al no disponer de distancia media desde los domicilios al hospital, se han calculado los costes por desplazamiento utilizando el del transporte sanitario no urgente de los precios públicos de Madrid 2013 actualizado y un número de desplazamientos similar al número de sesiones de radioterapia al que la paciente debe acudir. Para los costes indirectos, al no disponer de otros datos, se han utilizado los mismos tiempos que en los cuidados informales, con un coste por hora de 4,5 € -año 2009- ⁽²¹⁾.

Tabla 4. Resumen costes directos sanitarios y no sanitarios e indirectos en SEE.

	WBE	Braquiterapia nivel II	Braquiterapia nivel III	RIO
Costes Directos Sanitarios				
Inhibidores de la aromatasas	168,75 €	168,75 €	168,75 €	168,75 €
Cuadrantectomía SEE Primer ciclo	836,00 €	836,00 €	836,00 €	836,00 €
Cuadrantectomía SEE Segundo ciclo en adelante	- €	- €	- €	- €
Radioterapia SEE Primer ciclo	5.569,17 €	5.387,85 €	11.364,32 €	2.771,13 €
Radioterapia SEE Segundo ciclo en adelante	- €	- €	- €	- €
Pruebas de seguimiento	181,74 €	181,74 €	181,74 €	181,74 €
Costes Directos No Sanitarios				
Cuidados Informales- SEE Primer ciclo	1.297,80 €	648,90 €	648,90 €	428,27 €
Cuidados Informales- SEE Segundo ciclo en adelante	- €	- €	- €	- €
Desplazamientos del paciente al hospital- Primer ciclo	1.059,30 €	385,20 €	385,20 €	38,52€€
Costes Indirectos				
Costes indirectos- SEE Primer Ciclo	2.638,80 €	1.319,40 €	1.319,40 €	870,80 €
Costes indirectos- SEE Segundo Ciclo en adelante	- €	- €	- €	- €
Coste Total SEE Primer Ciclo	11.751,57 €	8.927,84 €	14.904,31 €	5.295,22 €
Coste Total SEE A partir del segundo ciclo	350,49 €	350,49 €	350,49 €	350,49 €

RL/RR (Recurrencia local/Recurrencia regional): algunas pacientes que están sin evidencia de la enfermedad pueden recurrir en el tórax ipsilateral (RL) y otras en los ganglios axilares (RR) por lo que serán sometidas a una mastectomía radical más linfadenectomía axilar y además de la hormonoterapia recibirán la mayoría de ellas quimioterapia. Por este estado solo se puede pasar una vez, después las pacientes entrarán en SEE-MR, MTxD o muerte. Los costes directos sanitarios serán los de la intervención quirúrgica (mastectomía radical con linfadenectomía), hormonoterapia, quimioterapia y pruebas de seguimiento; los directos no sanitarios, los cuidados informales requeridos y los indirectos, los asociados al absentismo laboral. El informe GEDEF0 (Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica) ⁽²²⁾ nos da la media del coste para la Comunidad de Madrid por ciclo de quimioterapia (396,1€2008); hemos supuesto un rango de 4 a 6 ciclos como tratamiento óptimo para estas pacientes e incluido el coste total de esta. Tanto para la valoración de los directos no sanitarios como para la valoración de los indirectos, tras consultar con pacientes que han sido sometidas a mastectomía radical, se ha considerado un tiempo medio de necesidad de cuidados informales y de baja de dos meses para las pacientes en RL y de dos meses y medio para las pacientes en RR ⁽²²⁾ (Tabla 5).

Tabla 5. Resumen costes directos sanitarios y no sanitarios e indirectos en RR/RL

	MEDIO	BAJO	ALTO
Costes Directos Sanitarios			
Inhibidores de la aromatasa	168,75 €	128,74 €	193,32 €
Quimioterapia RL RR	2.829,29 €	2.817,97 €	4.226,95 €
Mastectomía Radical con linfadenectomía	5.880,19 €	5.561,86 €	6.198,51 €
Pruebas de seguimiento	181,74 €	102,25 €	376,97 €
Costes Directos No Sanitarios			
Cuidados Informales RL	2.595,60 €	(2 meses de cuidados informales requeridos)	
Cuidados Informales RR	3.244,50 €	(2,5 meses de cuidados informales requeridos)	
Costes Indirectos			
Costes indirectos-RL	5.277,60 €	(2 meses de baja)	
Costes indirectos- RR	6.597,00 €	(2,5 meses de baja)	
Coste Total RL	16.933,17 €		
Coste Total RR	18.901,47 €		

Inhibidores de la aromatasa: rango alto coste de fármaco del grupo de mayor precio, rango bajo coste del fármaco de menor precio. (Botplus) ⁽³³⁾

Quimioterapia: rango alto = coste de 6 ciclos de quimioterapia, rango bajo = coste de 4 ciclos de quimioterapia. ⁽³⁵⁾

Mastectomía radical con linfadenectomía: rango alto: coste mastectomía total por neoplasia maligna con complicaciones (precios públicos), rango bajo: coste mastectomía total por neoplasia maligna sin complicaciones (Precios públicos).

Pruebas de seguimiento: imagen de seguimiento más analítica con marcadores. Rango alto con precio de seguimiento por imagen con resonancia magnética y rango bajo con precio de seguimiento por imagen con mamografía. (Precios públicos)

SEE-MR (sin evidencia de enfermedad tras mastectomía radical): para las pacientes que han sido sometidas a mastectomía radical sin evidencia de la enfermedad se ha considerado que tan solo requieren medio mes de cuidados informales (15 días por 8 horas /día para ayudarlas con las tareas domésticas) y que la mayoría de ellas estarán en disposición para trabajar, ya que en este estado solo están con hormonoterapia (tabla 6).

Tabla 6. Resumen costes directos sanitarios y no sanitarios e indirectos en SEE-MR.

	MEDIO	BAJO	ALTO
Costes Directos Sanitarios			
Inhibidores de la aromatasa	168,75 €	128,74 €	193,32 €
Prueba de seguimiento	181,74 €	102,25 €	376,97 €
Costes Directos No Sanitarios			
Cuidados Informales SEE-MR	648,90 €		
Coste Total SEE-MR	999,39 €		

Inhibidores de la aromatasa: rango alto coste de fármaco del grupo de mayor precio, rango bajo coste del fármaco de menor precio. (Botplus)(33)

Pruebas de seguimiento: imagen de seguimiento más analítica con marcadores. Rango alto con precio de seguimiento por imagen con resonancia magnética y rango bajo con precio de seguimiento por imagen con mamografía. (Precios públicos).

MTxD (metástasis a distancia): Incluye las recurrencias en mama contralateral y cualquier otra recurrencia no descrita en los estados anteriores. Una vez que la paciente entra en este estado es muy complicado que pueda volver al estado de SEE y esto dependerá del tipo de metástasis que desarrolle, por esto se ha asumido que desde este estado tan solo se pueda permanecer en él o transitar a los estados de muerte. Requerirán cuidados informales y no podrán trabajar durante todo el tiempo que estén en este estado (tabla 7).

Tabla 7. Resumen costes directos sanitarios y no sanitarios e indirectos en MTxD.

	MEDIO	BAJO	ALTO
Costes Directos Sanitarios			
Inhibidores de la aromatasa	168,75 €	128,74 €	193,32 €
Quimioterapia MTx	5.180,75 €		
Pruebas de seguimiento	181,74 €	102,25 €	376,97 €
Costes Directos No Sanitarios			
Cuidados Informales MTxD	5.191,20 €	(4 meses de cuidados informales requeridos)	
Costes Indirectos			
Costes indirectos-MTxD	10.555,20 €	(4 meses de baja)	
Coste Total MTxD	21.277,47 €		

Inhibidores de la aromatasa: rango alto coste de fármaco del grupo de mayor precio, rango bajo coste del fármaco de menor precio. (Botplus)(33)

Quimioterapia: coste ciclo pacientes con cáncer de mama metastásico (640,4 €2008)(32).

Pruebas de seguimiento: imagen de seguimiento más analítica con marcadores. Rango alto con precio de seguimiento por imagen con resonancia magnética y rango bajo con precio de seguimiento por imagen con mamografía. (Precios públicos)

Tabla 8. Utilidades asignadas por estado con su referencia. ⁽²³⁻²⁵⁾

	VALOR MEDIO	RANGO		REFERENCIA
SEE	0,85	0,79	0,91	Sullivan 2005
LR incluido RR	0,725	0,663	0,802	Peasgood 2010
MTxD	0,614	0,488	0,75	Peasgood 2010
SEE-MR	0,82	0,762	0,878	Hayman 1997*

(*) Valor medio solamente. el rango ha sido calculado mediante el rango estandarizado

Muerte por Cáncer: estado absorbente con utilidad igual a 0 y coste estimado de 1.000 euros.

Muerte específica: muerte por otras causas distintas al cáncer; al igual que en la muerte por cáncer, la utilidad asumida para este estado es 0 y el coste estimado de 1.000 euros.

Efectividad, probabilidades de transición entre los estados

Para definir las probabilidades de transición entre los estados de las tres alternativas en estudio se utilizaron las referencias siguientes:

Polgar et al. 2013 ⁽⁴⁵⁾, para calcular la probabilidad de transición entre los estados SEE y RL tratados con WBI y APBI (braquiterapia).

Vaidya et al. 2014 ⁽³¹⁾, para calcular la probabilidad de transición entre los estados SEE y RL tratados con WBI y APBI (radioterapia intraoperatoria).

Sotiriou et al. 2009 ⁽⁴⁹⁾, para calcular las probabilidades de transición entre los estados SEE y muerte por cáncer y SEE-MR y muerte por cáncer.

Sarasqueta et al. 2009 ⁽⁵⁰⁾, para calcular la probabilidad de transición entre los estados MtxD y muerte por cáncer.

Djalalov et al. 2015 ⁽⁵¹⁾, para calcular la probabilidad de transición entre los estados SEE y RR.

Al tener ciclos con una duración de 4 meses, no ser constante la probabilidad de transitar entre los estados en el horizonte temporal de 10 años y no disponer de los datos crudos de eficacia de los ensayos clínicos localizados, se digitalizaron las gráficas de los artículos con el programa Data Thief v1.7 (permite, a través de ingeniería reversa, escanear gráficos y obtener datos de puntos del gráfico), para obtener los datos necesarios para la realización del modelo⁽²⁶⁾ (Anexo 5).

Para la transición al estado de muerte por otras causas distintas de cáncer de mama, se utilizaron las defunciones en 2013 publicadas por el INE, excluyendo el número de defunciones por tumor maligno de mama ⁽²⁷⁾.

Análisis

Se realizó un análisis del caso base obteniendo el número de eventos relevantes (recurrencias locales y regionales, metástasis...), los costes asociados a cada alternativa y los AVACs generados.

Una vez obtenidos los resultados del caso base, se variaron los valores de todos los parámetros del modelo dentro de un rango basado en estudios publicados sino se tiene disponible el intervalo de confianza o cualquier otro estadístico de dispersión. Los resultados de este análisis univariante se presentan en forma de diagrama de tornado.

Así mismo, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico con parámetros al azar tomados de distribuciones de probabilidad en lugar de utilizar el valor fijo para cada parámetro utilizado en el caso base. Este proceso se repitió 500 veces y se tomó la media de las 500 iteraciones. Los re-

sultados de este análisis se presentan en una tabla similar a la del caso base y de forma gráfica mediante un plano coste-efectividad.

Revisión sistemática de la literatura

La búsqueda bibliográfica realizada en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias *Efectividad comparada del tratamiento conservador del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa* ⁽⁶⁾, soporte de esta evaluación económica, se amplió para localizar la literatura científica relevante de la RIO (ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados con resultados de efectividad o seguridad), datos necesarios de utilidad, costes y otras evaluaciones económicas realizadas en esta área terapéutica. La revisión de la literatura se llevó a cabo sin límites temporales en las siguientes bases de datos y o buscadores Pubmed, Embase, DARE, NHS Economic Evaluation, y clinicaltrials.org. Para facilitar el trabajo de gestión de referencias hemos utilizado EndnoteTM ⁽²⁸⁾.

Pubmed, Embase	(Intraoperative Radiotherapy AND Early Breast Cancer) Breast Cancer and (cost OR pharma-economics evaluation) Breast Cancer AND (utilities OR quality of life) Breast cancer AND (cost-effectiveness OR Markov model OR health technology assessment evaluation)
clinicaltrials.org	Intraoperative Radiotherapy
DARE, NHS Economic Evaluation,	Intraoperative Radiotherapy AND Breast cancer

Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión:

- **Diseño del estudio:** Ensayos clínicos controlados, aleatorizados y no aleatorizados que comparan las alternativas en estudio.
- **Población de estudio:** mujeres con cáncer de mama en estadio precoz en las que se realiza cirugía conservadora.
- **Medidas de resultado:**
 - Medidas de efectividad (recurrencia local, regional o a distancia, metástasis a distancia, supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, resultados cosméticos).
 - Medidas de seguridad: toxicidad
- **Para los estudios económicos:** evaluaciones de costes o evaluaciones económicas completas.

Criterios de exclusión:

- Estudios de cohorte, series de casos y estudios observacionales sin grupo de control.
- Revisiones narrativas, cartas al editor.
- Estudios que no presentan medidas de resultado de interés.
- Estudios en los que la Braquiterapia o la RIO se utilizan como boost (refuerzo) tras WBI con radioterapia externa convencional o para recurrencias en una mama previamente irradiada.
- Literatura científica en idiomas distintos al inglés, español o francés.

Clasificación del nivel de evidencia

Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática se empleó la clasificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (29):

- 1++** Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.
- 1+** Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo
- 1-** Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto

- 2++** Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contróles. Estudios de cohortes o casos-contróles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2+** Estudios de cohortes y casos-contróles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
- 2-** Estudios de cohortes y casos-contróles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal.

- 3** Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos)
- 4** Opinión de expertos

Resultados

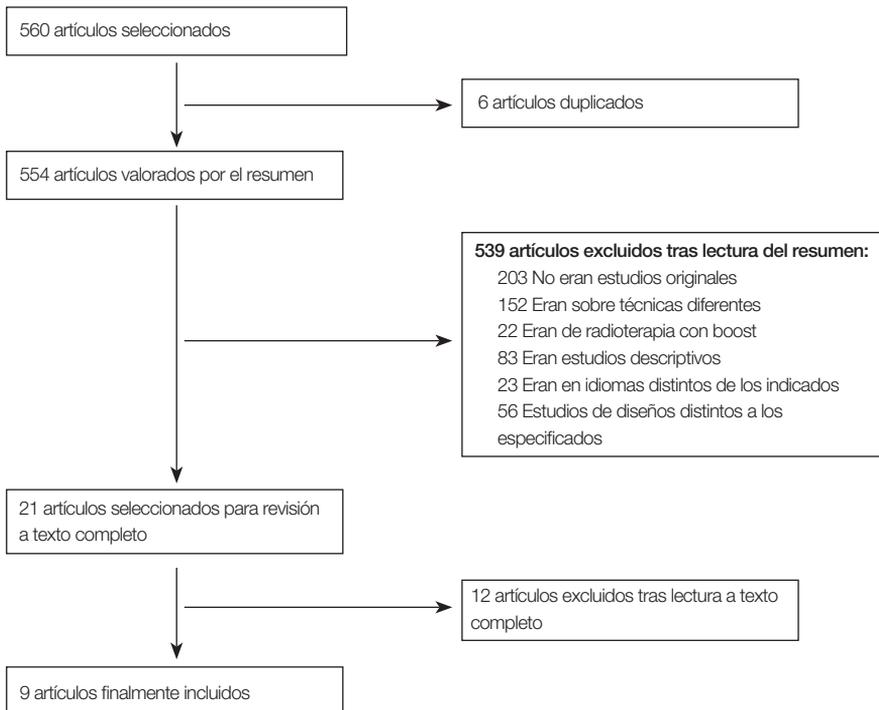
Resultados de la revisión sistemática

Tras la fase de implementación de las estrategias de búsqueda, se recuperaron y evaluaron cuatro artículos relativos a la efectividad y la seguridad, dos de ellos ensayos clínicos ⁽³⁰⁻³³⁾ y cinco estudios de costes/evaluaciones económicas ^(17, 19, 34-36).

La figura 6 representa el diagrama de flujo de la información.

La calidad de los estudios de efectividad incluidos ha sido valorada utilizando la herramienta de “risk of bias” proporcionada por la colaboración Cochrane.

Figura 6. Diagrama de flujo



Evidencia Económica

Al actualizar la búsqueda se localizaron cuatro nuevas publicaciones que analizan los costes asociados a las distintas alternativas radioterapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama en estadio precoz.

Alvarado et al. ⁽³⁶⁾ **Análisis coste efectividad de la RIO en cáncer de mama en estadio precoz.** Desarrollan un modelo de Markov de 6 estados con un horizonte temporal a 10 años, en el que las probabilidades de transición se han calculado a partir de los datos de recurrencia local publicados (resultados estudio TARGIT-A a 4 años) transformados en probabilidades de transición anual asumiendo el progreso lineal durante los 10 años. Utilidades obtenidas de las preferencias de los pacientes (lotería estándar) y costes reembolsados de Medicare y datos publicados.

Estudio realizado en EEUU desde la perspectiva de la sociedad en el que los resultados muestran la dominancia de la RIO frente EBRT. Los resultados del caso base (RIO vs EBRT 6 semanas) son: esperanza de vida (años) 8,38210 vs 8,38257, ganancia de QALY's 7,66020 vs 7,65994 y costes 28.879\$ vs 34.070\$.

Shah et al (2013) ⁽³⁴⁾ **Coste eficacia de la Radioterapia Parcial Acelerada (3D-CRT e IMRT) comparada con la Radioterapia Externa Total.** Basado en los resultados de un estudio retrospectivo de datos apareados realizado en EEUU derivados de una base de datos de 1.861 pacientes con cáncer de mama en estadio precoz; utilidades y costes recogidas de datos publicados. Los análisis realizados son estudio de minimización de costes, análisis de la efectividad coste incremental y coste por año de vida ajustado a calidad. Los resultados afirman que si tratásemos a 1.000 pacientes con APBI en vez de EBRT (3D-CRT) se producirían unos ahorros de 6.0 a 0.7 millones de \$ dependiendo de la técnica de APBI utilizada, un ICER de APBI 3D-CRT frente WBI 3D-CRT de 5.303\$ recurrencia local, 5.785\$ control regional y 909\$ supervivencia global. Concluyendo que la APBI es coste-efectiva frente WBI.

Shah et al (2014) ⁽³⁵⁾ **Evaluando las opciones de radioterapia en cáncer de mama. ¿Es la RIO la alternativa más coste efectiva?** Este estudio analiza el coste eficacia, en USA, de la RIO frente a APBI y WBI. Los resultados en salud provienen de los estudios TARGIT-A y ELIOT y los costes de publicaciones previas con costes directos sanitarios reembolsados, no sanitarios e indirectos. El análisis de minimización de costes se calculó sobre la diferencia absoluta de costes reembolsados, los ahorros generados en 1.000 pacientes desde la perspectiva del pagador y la de la sociedad, y el ICER por punto de porcentaje de mejora en recurrencia local. Los ahorros generados por 1.000 pacientes con la RIO fueron de 3.6-4.3 millones \$ frente WBI 3D-CRT, 1.6-2.4 millones \$ frente a APBI IMRT. Sin embargo el ICER

basado en la recurrencia local mostró que la WBI y APBI son las alternativas más coste-efectivas.

Jódar-Sánchez et al. ⁽¹⁷⁾ **Costes de los servicios sanitarios asociados al tratamiento del cáncer de mama precoz con radioterapia adyuvante.** Estudio descriptivo del coste (directos sanitarios) realizado en España de las distintas técnicas de radioterapia mediante la previa identificación, a través de un grupo de expertos especialistas en radioterapia oncológica y un economista de la salud y los datos de precios públicos vigentes en Sistema sanitario de Andalucía 2005, actualizados a precios 2013. La estimación de coste para el tratamiento con 3D-CRT fraccionamiento e hipofraccionamiento fue de 6.786,75 y 4.998,17€ respectivamente y para la braquiterapia de baja y alta tasa, la RIO y 3D-CRT de 4.797,35, 4.376,97, 7.715,43 y 4.066,10€ respectivamente. Aunque es necesaria una actualización de los registros oficiales que defina las técnicas incluidas e incluya las tecnologías incorporadas en los últimos años.

Pinar et al. ⁽¹⁹⁾ **Radioterapia intraoperatoria para el tratamiento de cáncer de mama con INTRABEAM®: Análisis de minimización de costes.** Poster presentado en el XVIII Congreso de la SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica) celebrado en Valencia entre el 3-6 de Junio 2015. Estudio realizado en España en el Hospital Dr. Negrín de Gran Canaria en el que se le aplicó RIO a 75 pacientes (Enero 2013- Noviembre 2014) durante la cirugía conservadora, 20 Gy sobre el lecho quirúrgico. Los costes de la RIO incluyeron: el tiempo extra de quirófano, el del especialista en oncología radioterápica, físico y técnico, coste del material fungible y del equipo total (considerando 60 pacientes/año/10 años); para los de la EBRT al de la técnica se añadieron los costes directos no sanitarios producidos por el desplazamiento de los pacientes y el tiempo de espera. Los resultados obtenidos de coste para EBRT con y sin costes indirectos fue de 3.786,12 y 3.680€ y para INTRABEAM de 2.381,65€, existiendo una diferencia a favor de este de 1.404,47€ o 1.298,78€ en función de la perspectiva del estudio.

Evidencia Clínica

Los ensayos clínicos que evalúan la RIO como modalidad única de radioterapia (sustitutiva del tratamiento convencional), incluidos en este informe, son los estudios TARGIT A y ELIOT, cuyo objetivo es demostrar no inferioridad de RIO INTRABEAM® frente a radioterapia externa total (TARGIT A) y equivalencia de ReIO (LIAC®) frente a la radioterapia externa total (ELIOT).

TARGIT A⁽³⁰⁻³²⁾

Es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad. La existencia de dos estratos de población de estudio, pre-patología (RIO en el mismo acto quirúrgico) y post-patología (RIO tras una media de 37 días de la cirugía), y el hecho de añadir un refuerzo con EBRT a pacientes RIO en función de criterios histopatológicos (márgenes quirúrgicos libres < 1mm, componente in situ extensivo, carcinoma lobular invasivo no esperado y otros definidos por los propios centros), hace difícil la interpretación de los resultados.

La recurrencia local (resultado primario de la investigación) a los 5 años fue menor para el grupo EBRT (1,3% vs 3,3 % $p=0,042$); no se observaron diferencias en otras recurrencias ni en el riesgo acumulado de muerte. Tampoco existieron diferencias en la frecuencia de cualquier tipo de toxicidad mayor o complicación. La toxicidad cutánea grado 3 (Grupo de Terapia Radio Oncológica) fue inferior en el grupo de RIO (0,5% vs 2,1% $p=0,002$) (Anexo 3).

ELIOT⁽³³⁾

Ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico, diseñado para confirmar la equivalencia de ReIO como terapia radioterápica única frente a EBRT. La equivalencia definida fue del 7,5% en RL, asumiendo que la EBRT tiene una RL de 3%. Los resultados a 5 años para recurrencias en la mama ipsilateral, aunque dentro de los márgenes definidos, resultó favorable para EBRT (0,4% [IC95% 0,0-1.0] vs ReIO 4,4% [IC95% 2,1-6,1] $p<0,0001$); en supervivencia global las alternativas no mostraron diferencias ($p=0,59$). Los resultados de efectos secundarios en piel fueron inferiores para el grupo de ReIO y sin existir diferencias para el resto de complicaciones (Anexo 3).

Implicaciones de la evidencia disponible

Las poblaciones de pacientes incluidas en los estudios Polgar et al.^(4, 37-43), Vaidya et al.⁽³⁰⁻³²⁾ y Veronesi et al.⁽³³⁾ no concuerdan con las condiciones que deben cumplir las pacientes para ser consideradas candidatas adecuadas o buenas candidatas (criterios definidos por la GEC-ESTRO y ASTRO) para ser tratadas con APBI. Existe un porcentaje de pacientes >60 años elevado, en alguno de ellos de hasta el 40%, esto hace que los datos obtenidos en los estudios puedan no coincidir con los de la práctica clínica real.

Los datos de seguridad recogidos en la revisión sistemática indican que no hay evidencia suficientemente consistente para afirmar que entre las tres

alternativas de estudio hay diferencias significativas de los posibles efectos secundarios que pueden provocar. Por esto, y por la falta de datos de costes para el sistema sanitario de estos eventos adversos, no se han incluido en el diseño de los estados del modelo. Tampoco existen datos de costes publicados para la intervención con ReIO; por este motivo la técnica de radioterapia intraoperatoria incluida y evaluada en el estudio es INTRABEAM® RIO rayos X.

Resultados de la evaluación económica y modelo

Análisis del caso base

Los resultados descontados para el caso base de nuestra evaluación económica se pueden ver en la Tabla 9.

En el caso base se ha utilizado una cohorte de mujeres con una edad media de 55 años, la opción de APBI es la de nivel II.

Tabla 9: Resultados del caso base.

	Braquiterapia	Radioterapia externa	Radioterapia intraoperatoria
Recurrencias locales	338	289	452
Recurrencias regionales	187	183	199
Mortalidad por cancer	616	581	689
Metástasis a distancia	320	321	324
Costes totales (descontados)	1.516.121,04€	2.180.572,35 €	1.498.130,14 €
AVACs (descontados)	471,11	482,10	459,52

Se puede observar que la opción que incurre en menos costes es la radioterapia intraoperatoria; sin embargo, es la que menos AVACs genera debido principalmente al mayor número de recurrencias locales y regionales y por tanto mayor mortalidad.

Por otro lado, la radioterapia externa total de la mama es más efectiva en términos de AVACs generados, aunque es la opción más costosa.

La braquiterapia tiene un coste intermedio entre la radioterapia in-

traoperatoria y la radioterapia externa y genera también un número intermedio de AVACs.

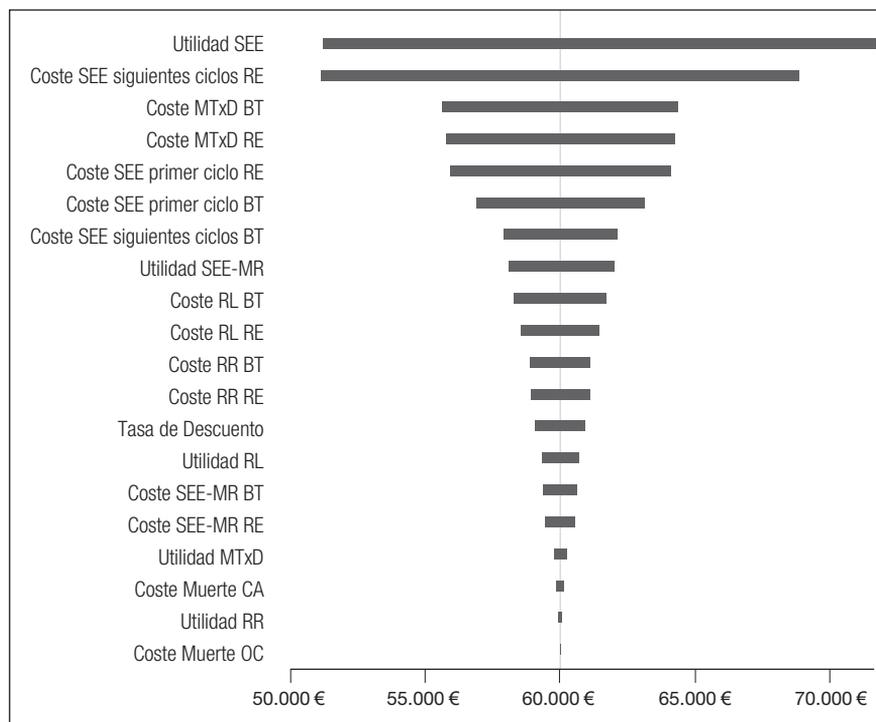
Utilizando APBI nivel III, los costes de la braquiterapia se incrementa a 1.709.245 €.

Es un escenario poco habitual el que una nueva tecnología sea menos efectiva que la que se utiliza actualmente, esto puede deberse a la falta de estudios que comparen las alternativas directamente y a que los recursos utilizados provienen de diferentes fuentes y en poblaciones no homogéneas.

Análisis de sensibilidad univariante

El análisis univariante no ofrece ningún cambio significativo en los resultados tal y como se puede ver en el diagrama de tornado en la Figura 7.

Figura 7. Diagrama de tornado.



Análisis de sensibilidad probabilístico

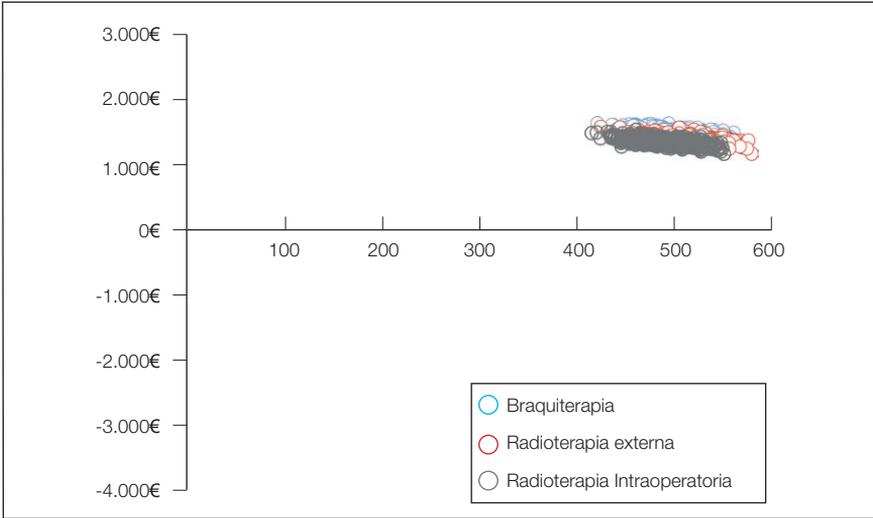
El análisis probabilístico de sensibilidad ofrece unos resultados similares a los del análisis determinístico para la efectividad, sin embargo los costes se igualan para la radioterapia externa y la radioterapia intraoperatoria pasando la braquiterapia a ser la opción más costosa. (Tabla 10)

Tabla 10: Resultados del análisis probabilístico.

	Braquiterapia	Radioterapia externa	Radioterapia intraoperatoria
Recurrencias locales	329	284	438
Recurrencias regionales	192	187	203
Mortalidad por cancer	583	552	648
Metástasis a distancia	1048	1015	37
Costes totales (descontados)	1.933.525,22€	1.776.609,82 €	1.734.098,12 €
AVACs (descontados)	484,74	493,94	474,24

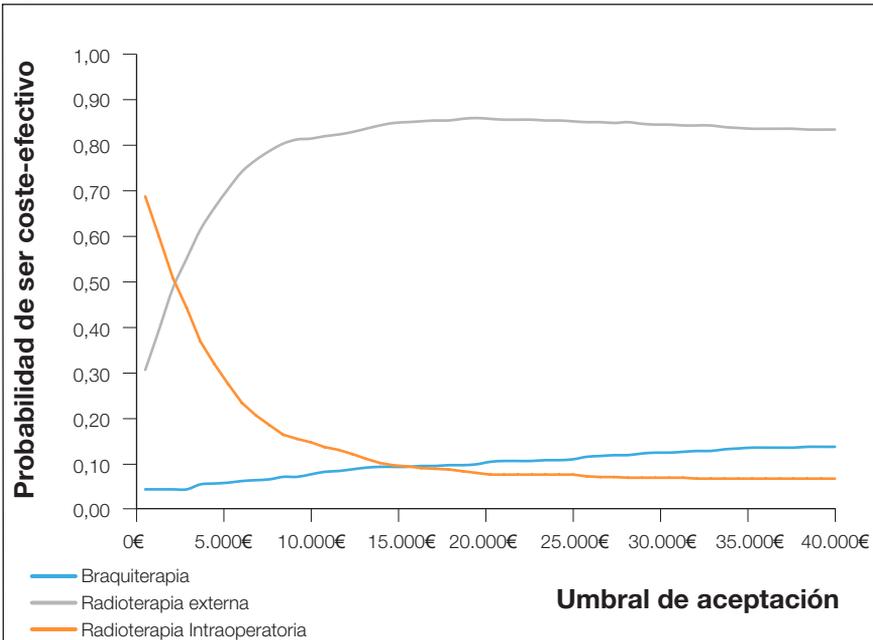
El plano coste efectividad (Figura 8), representa cada una de las 500 iteraciones realizadas para cada intervención. Tal y como se puede apreciar, las tres opciones se comportan de manera muy similar alrededor del valor medio ofrecido en la Tabla 10. La radioterapia externa se mantiene como la mejor estrategia siendo la opción más coste-efectiva en el 89.9% de las simulaciones mientras que la braquiterapia solo lo hace el 6.6% de las veces y la radioterapia intraoperatoria el 3.6% restante.

Figura 8. Plano coste-efectividad probabilístico.



La curva de aceptabilidad (Figura 9) refleja que la radioterapia externa es la opción con mayor probabilidad de ser coste-efectiva a cualquier umbral de aceptación.

Figura 9. Curva de aceptabilidad coste-efectividad



Discusión

A la hora de analizar los resultados el modelo apunta a que la radioterapia externa total de la mama es la que genera menor número de recurrencias locales; siendo el 90% de las recidivas del cáncer de mama en estadio precoz, recurrencias locales, parecería apropiado considerar la radioterapia externa total de la mama como la mejor opción en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz ^(31, 32). Sin embargo, es preciso señalar que aunque el modelo en el que se basa esta evaluación económica parece consistente con lo hecho en otro países ⁽⁴⁴⁾, los datos relativos a los costes incurridos cuando se utiliza la RIO (ya sea de fotones como de electrones) no son precisos y por tanto conviene ser muy cauteloso con la interpretación de esta evaluación económica. Por otro lado, tal y como se menciona en la revisión sistemática de referencia para esta evaluación económica ^(44, 45), no existe evidencia sólida de mayor efectividad de ninguna de las técnicas evaluadas sobre la radioterapia externa, lo cual no indica superioridad de esta última sino falta de información para realizar una evaluación económica que pueda soportar una decisión informada.

Los criterios de la GEC-ESTRO, ASTRO, y el reciente análisis de los resultados de INTRABEAM por subgrupos de pacientes, nos indican que el futuro de la radioterapia en el cáncer de mama en estadio precoz es una decisión médica individualizada en función de la paciente a tratar. Las principales variables que condicionan la decisión recogidas en las publicaciones son la edad y el riesgo de recidiva basado en el tamaño tumoral, la anatomía patológica, histología, los márgenes quirúrgicos, las comorbilidades y estado basal de salud de las afectadas ^(4, 5, 41, 46, 47).

La falta de datos sobre los costes de la ReIO, no han permitido analizar esta opción, pero por los resultados del estudio ELIOT⁽³³⁾, si su coste fuese parecido al de INTRABEAM, estaría en una situación similar a este. Aunque los resultados de TARGIT A⁽³⁰⁾ y ELIOT⁽³³⁾ no son directamente comparables porque sus poblaciones y protocolo de selección son distintas (TARGIT A incluye pacientes adecuadas y no adecuadas para ser tratadas con APBI, y el 15% de las pacientes del grupo RIO reciben EBRT adicionalmente; en el estudio ELIOT las mujeres incluidas tienen cáncer de mama en estadio precoz con características adecuadas a ser tratadas con tratamiento conservador). Los criterios de selección en ninguno de los dos estudios concuerdan con las recomendaciones actuales.

Conclusiones

A pesar de que el modelo refleja que ninguna de las dos tecnologías comparadas con la radioterapia externa consigue ser más coste-efectiva que esta aunque los costes son menores en ambas, la falta de datos precisos para alimentar el modelo no permite recomendar, con la evidencia actual, ninguna de las dos nuevas alternativas frente a la radioterapia externa.

Es necesario realizar nuevos estudios que permitan recoger datos de costes fiables para el entorno español. De igual manera se necesitan nuevos estudios clínicos que comparen directamente las técnicas en poblaciones similares para poder obtener una evidencia sólida de la efectividad comparada.

También se recomienda volver a lanzar el modelo cuando los resultados de los ensayos clínicos que comparan braquiterapia y RIO con la radioterapia externa y que están actualmente en marcha se publiquen (Anexo 2).

Así mismo, sería conveniente, si los datos lo permiten, evaluar el coste efectividad en el subgrupo de pacientes en el que la GEC-ESTRO y ASTRO recomiendan utilizar las técnicas de braquiterapia y RIO (tabla 1).

Anexos

Anexo 1. Clasificación TNM y estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor Primario (T)

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).c
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Clínico	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados. O Metástasis en ganglios mamaros ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

(pN) Patológico

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
pN0(-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤ 0.2 mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis. ○ Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares ○ Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1mi	Micrometástasis (>0.2 mm o >200 células pero ninguna >2.0 mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2.0 mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis in 4–9 ganglios linfáticos axilares. ○ Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares. ○ Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar) ○ Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II. ○ Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica ○ Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm) ○ Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III)
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectados clínicamente en presencia de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥ 1 ganglio linfático axilar positivo ○ Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa

Metástasis a distancia (M)

M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

Estadios

Estadio	T	N	M	Supervivencia a los 10 años (%) Tratamiento óptimo
0	Tis	N0	M0	98
IA	T1	N0	M0	96
IB	T0	N1mi	M0	
	T1	N1mi	M0	
IIA	T0	N1*	M0	90
	T1	N1*	M0	87
	T2	N0	M0	90
IIB	T2	N1	M0	80
	T3	N0	M0	75
IIIA	T0	N2	M0	75
	T1	N2	M0	80
	T2	N2	M0	75
	T3	N1	M0	70
IIIB	T3	N2	M0	65
	T4	N0	M0	40
	T4	N1	M0	30
IIIC	T4	N2	M0	10
	Cualquier T	N3	M0	10
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	10

Fuente: Adaptado(48)

*Tumores T0 y T1 con solo micrometástasis nodal, se excluyen del estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.

Anexo 2: Estudios en marcha

NSABP 39/RTOG 0413: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0413&mode=broadcasts&ptid=387>

GEC-ESTRO:

<http://www.estro.org/about/governance-organisation/committees-activities/gec-estro-breast> <http://www.apbi.uni-erlangen.de/outline/outline.html>

NCT01644669:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644669?term=NCT01644669&rank=1>

NTC01988870: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01988870?term=NCT01988870&rank=1>

NCT01570998:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01570998>

Anexo 3: Detalles del estudio TARGIT A

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Vaidya et al, 2010, 2014, 2015.	Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico SIGN: 1+	3451 seguimiento medio de 2,5 años 2020 seguimiento de 4 años 1222 seguimiento de 5 años Análisis por Intención a tratar	Total: 3451 - Mujeres > 45 (40% de las pacientes <60) -Invasión nodular + ~16% - Carcinoma ductal unifocal -Tumor < 2,5 cm (87% < 2cm; 13% >2cm) (Distribución homogénea RIO y EBRT) RIO+EBRT si: márgenes libres < 1mm, componente in situ extensivo, carcinoma lobulillar invasivo y criterios definidos por los centros de investigación como invasión linfovascular extensiva.	EBRT: 1730 (40-56 Gy con o sin refuerzo de 10 a 16 Gy) RIO: 1721 (20Gy que disminuye a 5-7 Gy a un cm de profundidad RIO solo : 1482 RIO+EBRT: 239 (15,2%) Estrato prepatología: RIO 1140; EBRT 1158 (tratamiento de radioterapia concurrente con la tumorectomía) Estrato post-patología: RIO 581; EBRT 562 (tratamiento 37 días de media después de la cirugía conservadora, randomización en función de los resultados anatómo-patológicos)	TOTAL: 3375 Riesgo Acumulado a los 5 años: Recurrenca Local: TARGIT 23,3,3%(2-1-5-1) EBRT: 11; 1,3% (0,7-2,5) p=0,042 Recurrenca Regional: TARGIT 46; 4,9% (3,5-6,9) EBRT 37; 4,4% (3,0-6,4) p=0,609 Muerte: TARGIT 37; 3,9%(2,7-5,8) EBRT 51; 5,3% (3,9-7,3) p=0,099 Mortalidad específica favorable para la RIO p=0,009. Toxicidad Mayor o complicación del tratamiento fue similar en ambos grupos de estudio. Complicaciones piel grado 3-4 inferiores en RIO, p= 0,029.	Los datos de efectividad incluidos son los de mayor periodo de seguimiento, 2000-2012 En el análisis por estratos de pacientes predefinidos se observan diferencias significativas en la RL del estrato post patología al igual que en el total, pero en el estrato pre-patología estas diferencias no existen. Por lo que su uso óptimo es en el acto quirúrgico y no en diferido. Al ser los criterios de la GEC-ESTRO y ASTRO posteriores al diseño e inicio de este estudio, las características de las pacientes reclutadas no concuerdan con estos.

Fuente: (30-32)

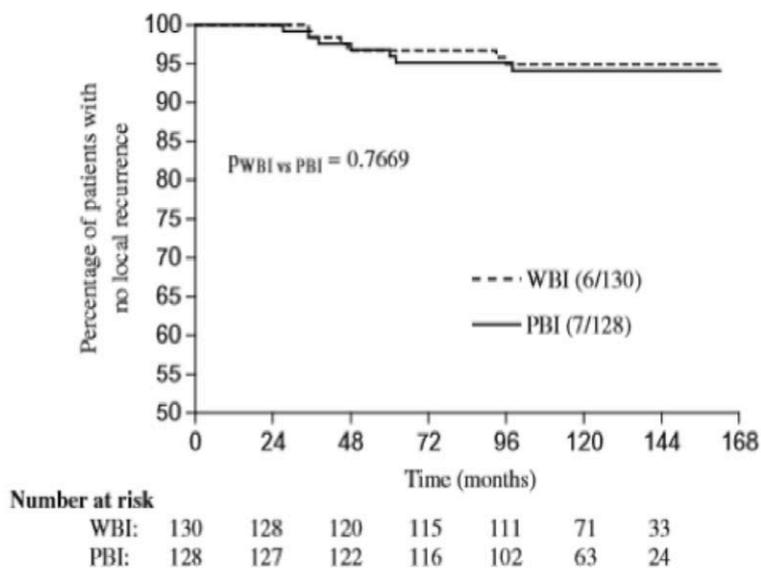
Anexo 4: Detalles del estudio ELIOT

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Veronesi et al, 2013	Ensayo clínico controlado aleatorizado de equivalencia, unicéntrico SIGN: 1+	1305 seguimiento medio de 5,8 años (ICR 4, 1-7,7) Análisis por intención a tratar	Total: 1350 - Mujeres 48 – 75 años con cáncer de mama en estadio precoz de características adecuadas para ser tratadas con tratamiento conservador - Máximo diámetro tumoral 2,5 cm, estratificado por tamaño tumoral (<1,0cm vs 1,0-1,4cm vs >1,5cm) Asignación aleatoria 1:1	EBRT: 654 (60 Gy en 25 fracciones seguidas de un refuerzo de 10Gy en 5 fracciones) ReIO: 651 (21 Gy en lecho tumoral tras extirpación del tumor en el mismo acto quirúrgico, NOVAC® 7 y Lac®	TOTAL: 1350, datos a los 5 años de seguimiento. IBTR: ReIO 35,4, 4%(2,7-6,1) EBRT: 4, 0,4% (0,0-1,0) <p=0,0001 Afección de ganglios axilares u otra localización: ReIO 9,1, 0%(0,2-1,9) EBRT 2, 0,3% (0,0-0,8) p=0,03 Superivencia global: ReIO 34,96, 8%(95,3-98,3) EBRT 31; 5,3% (95,5-98,3) p=0,59 Efectos secundarios similares excepto la afección de la piel que es significativamente menos en ReIO. IBTR: recurrencia en mama ipsilateral	La definición de recurrencia local difiere de la utilizada en esta evaluación económica. RL en este caso es en el cuadrante primariamente afectado e IBTR es en mama ipsilateral. Para fijar los niveles de equivalencia (no >7,5%) se asumió que la RL con EBRT a los 5 años es de 3%. Al ser los criterios de la GEC-ESTRO y ASTRO posteriores al diseño e inicio de este estudio, las características de las pacientes reclutadas no concuerdan con estos.

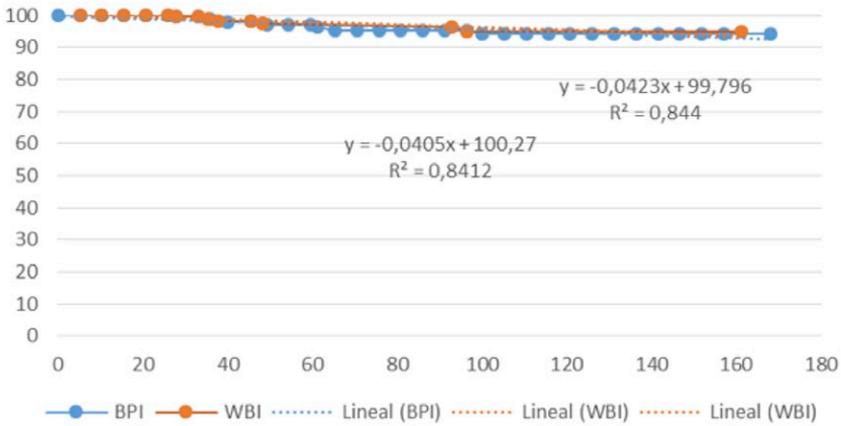
Fuente: (33)

Anexo 5: Gráficos digitalizados (original y digitalizado)

Datos utilizados del estudio Polgard et al. 2013 para calcular la probabilidad de transición entre los estados SEE y RL tratados con WBI y APBI (braquiterapia).

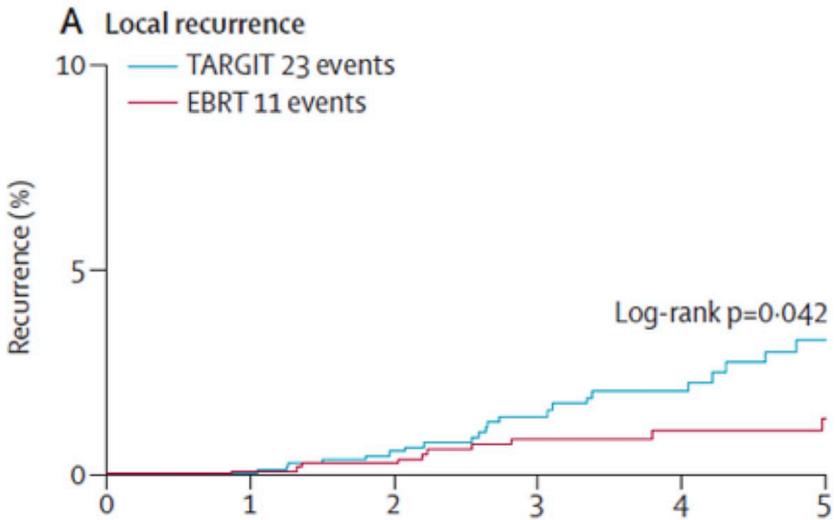


Polgar 2013

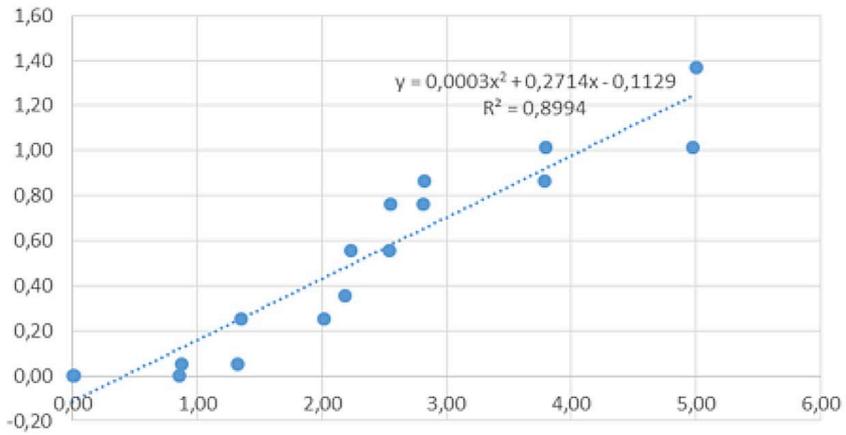


Fuente: (43)

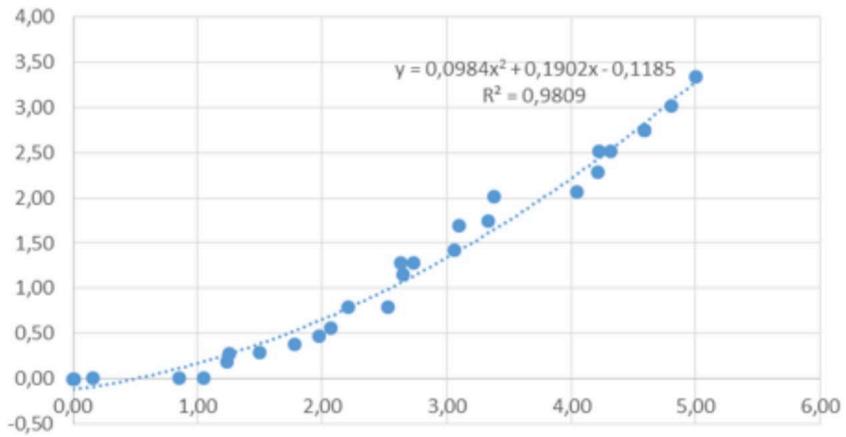
Datos utilizados del estudio Vaidya et al. 2014 para calcular la probabilidad de transición entre los estados SEE y RL tratados con WBI y APBI (radioterapia intraoperatoria).



ERBT

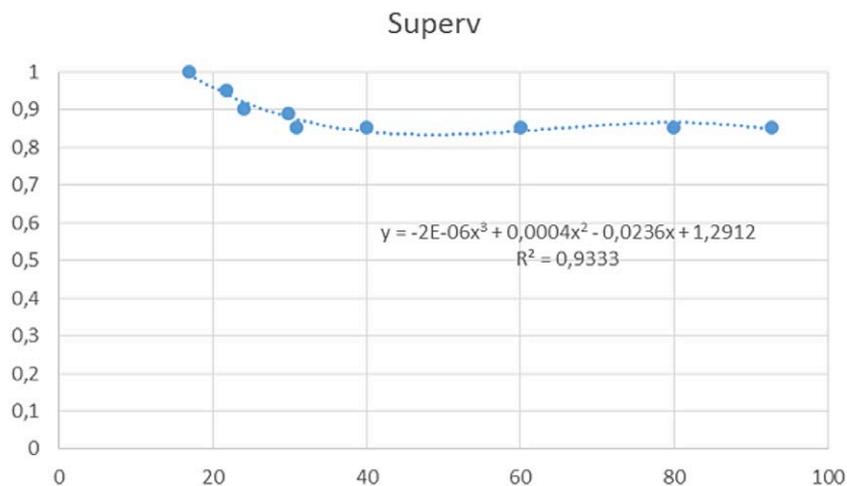
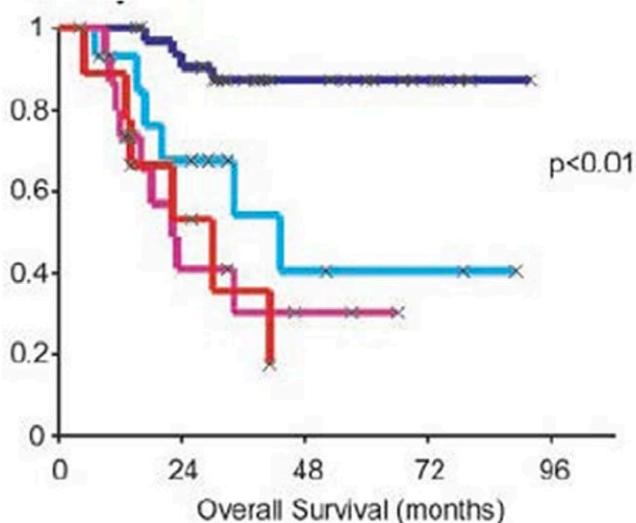


Target



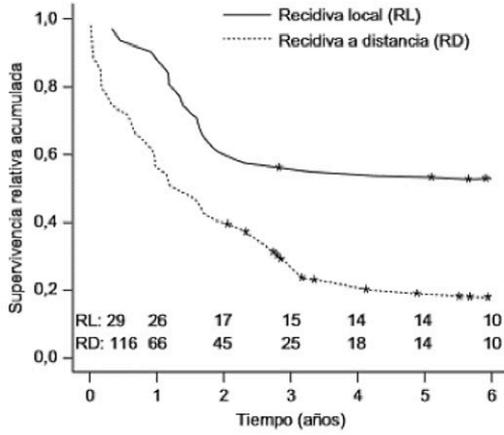
Fuente: (31)

Datos utilizados del estudio Sotiriou et al. 2009 para calcular las probabilidades de transición entre los estados SEE y muerte por cáncer y SEE-MR y muerte por cáncer.

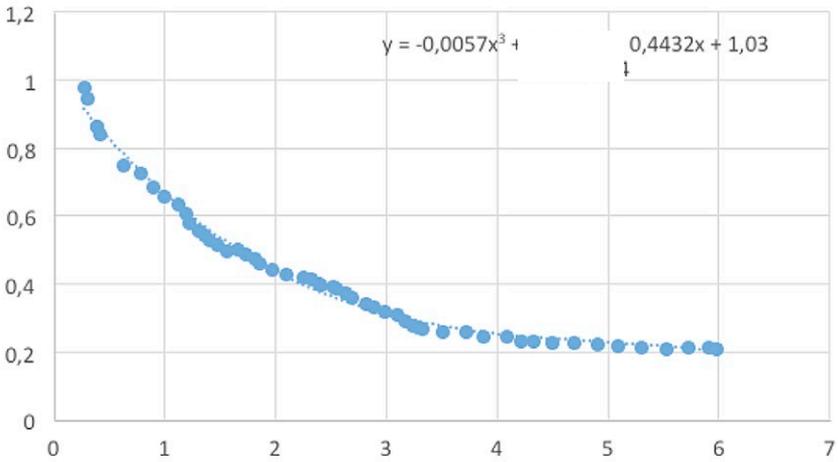


Fuente: (49)

Datos del estudio Sarasqueta et al. 2009 utilizados para calcular la probabilidad de transición entre los estados MtxD y muerte por cáncer.



Sarasqueta 2009 fig 2



Fuente: (50)

Datos de los estudio Djalalov et al. 2015 utilizado para calcular la probabilidad de transición entre los estados SEE y RR

	VALUE	RANGE
RL - Recurrencia Locoregional		
0-2 años	0,008	0,0062-0,0102
2 a 5 años	0,0051	0,0041-0,0061
≥ 6 años	0,006	0,0042-0,0077
MTxD Recurrencia a Distancia		
0-2 años	0,00162	0,0142-0,0182
2 a 5 años	0,012	0,011-0,013
≥ 6 años	0,0148	0,0129-0,0174

Fuente: (51)

Bibliografía

1. SEOM. Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama?start=22015>
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1233-41.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Lui-ni A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1227-32.
4. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;94(3):264-73.
5. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement From the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2009;74(4):987-1001.
6. Sánchez Gomez A, Mañad-Rueda A. Efectividad comparada del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid., 2014.
7. Mouw KW, Harris JR. Irradiation in early-stage breast cancer: conventional whole-breast, accelerated partial-breast, and accelerated whole-breast strategies compared. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(9):820-30.
8. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ib-bott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(1):59-68.

9. Stewart AJ, Khan AJ, Devlin PM. Partial breast irradiation: a review of techniques and indications. *The British journal of radiology*. 2010;83(989):369-78.
10. Bensaleh S, Bezak E, Borg M. Review of MammoSite brachytherapy: advantages, disadvantages and clinical outcomes. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2009;48(4):487-94.
11. Dussault Fp MK, Pineau G, Dion C, Paquin M, Germain F, Lymberiou T, Thèberge V. Efficacité de a radiotherapie peroperatoire: INESS Institut National d'Excellence en Santé e Services Sociaux Quebec Canada; 2015 [Available from: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Efficacite_de_la_radiotherapie_peroperatoire.pdf].
12. Cantero Muñoz P AMG. Radioterapia Intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama. Red Española de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS2013 [Available from: <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avaliat201214RioCaMama.pdf>].
13. Williams NR, Pigott KH, Keshtgar MR. Intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: a review of the evidence. *International journal of breast cancer*. 2011;2011:375170.
14. S.p.A SIT. SIT LIAC Technical Data Sheet 2013 [Available from: http://soiort.com/wp-content/uploads/2013/12/Liac-Tech-Data-Sheet-01-900050001_2-TD-EN-Rev-A.pdf].
15. Mañas A ML, Caballero B, Ruiz M^aJ, Belinchón B, Escribano A, De la Fuente C, Rodríguez I. Indicaciones del Tratamiento radioterápico en el Cáncer de Mama. *Psicooncología*. 2007;4(2-3):331-43.
16. Espinos J, Reyna C, de la Cruz S, Oiler C, Hernandez A, Fernandez Hidalgo O, et al. [Hormonal therapy in breast cancer]. *Revista de medicina de la Universidad de Navarra*. 2008;52(1):40-8.
17. Jódar-Sánchez F, Guerra JLL, Parra C, Leal S, dos Santos MA, del Carmen Fernández M, et al. Costes de los servicios sanitarios asociados al tratamiento del cáncer de mama precoz con radioterapia adyuvante. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2014;27(2):68-73.
18. Orden 731/2013, de 6 de septiembre del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid, (2013).
19. Pinar B, Rodriguez-Ibarra N, Cabezón-Pons M, Rey-Baltar D, Blanco-Suarez J, García-Cabrera L, et al. Intraoperative Radiation therapy for Breast Cancer with INTRABEAM: Minimizing Cost Analysis. 3rd ESTRO FORUM 2015 Barcelona, SPAIN: Radiotherapy&Oncology; 2015. p. 257.

20. Farmacéuticos CGdCOd. Medicamentos- Consulta por Indices. 2015.
21. Oliva J OR. Los costes de los cuidados informales en España. Instituto de Estudios Fiscales: Secretaría General de Presupuestos y Gastos., 2009 Contract No.: 56/2009.
22. [Transversal study of breast cancer treatment in Spain]. Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria. 2008;32(3):139-47.
23. Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2010;10(5):553-66.
24. Hayman JA, Hillner BE, Harris JR, Weeks JC. Cost-effectiveness of routine radiation therapy following conservative surgery for early-stage breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(3):1022-9.
25. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. Medical care. 2005;43(7):736-49.
26. Van Der Lann J HK. DataThief version 1.7 2015 [Available from: <http://www.datathief.org/>].
27. Institute) IINdENS. Fenomenos demográficos:Tablas de Mortalidad 2013 [Available from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp319a&file=inebase>].
28. EndNote: Title -- A to Z; 2015 [Available from: <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html>].
29. Network SIG. SGIN 50: A guideline developers. Edinburgh: SIGN; 2014.
30. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9735):91-102.
31. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet. 2014;383(9917):603-13.
32. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Joseph D, Saunders C, Massarut S, et al. Pride, Prejudice, or Science: Attitudes Towards the Results of the TARGIT-A Trial of Targeted Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015;92(3):491-7.

33. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(13):1269-77.
34. Shah C, Lanni TB, Saini H, Nanavati A, Wilkinson JB, Badiyan S, et al. Cost-efficacy of acceleration partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(1):127-35.
35. Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, et al. Evaluating radiotherapy options in breast cancer: does intraoperative radiotherapy represent the most cost-efficacious option? *Clinical breast cancer*. 2014;14(2):141-6.
36. Alvarado MD, Mohan AJ, Esserman LJ, Park CC, Harrison BL, Howe RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(9):2873-80.
37. Polgar C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacs-Nagy Z, et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial. *Journal of surgical oncology*. 2002;80(3):121-8; discussion 9.
38. Polgar C, Major T, Fodor J, Nemeth G, Orosz Z, Sulyok Z, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(4):1173-81.
39. Polgar C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. *Seminars in radiation oncology*. 2005;15(2):116-22.
40. Polgar C, Fodor J, Major T, Nemeth G, Lovey K, Orosz Z, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(3):694-702.
41. Polgar C, Csejtei A, Gabor G, Landherr L, Mangel L, Mayer A, et al. [Principles of radiotherapy (in breast cancer)]. *Magyar onkologia*. 2010;54(3):257-65.
42. Polgar C, Major T, Fodor J. [Modern radiotherapy after breast-conserving surgery]. *Orvosi hetilap*. 2012;153(2):45-55.

43. Polgar C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kasler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;108(2):197-202.
44. Picot J, Copley V, Colquitt JL, Kalita N, Hartwell D, Bryant J. The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2015;19(69).
45. Sánchez-Gómez A, Mañas-Rueda A. Efectividad comparada del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa. 2015.
46. Calvo FA, Sole CV, Rivera S, Meirino R, Lizarraga S, Infante MA, et al. The use of radiotherapy for early breast cancer in woman at different ages. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2014;16(8):680-5.
47. Kong L, Cheng J, Ding X, Li B, Zhang J, Li H, et al. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: a meta-analysis of published comparative studies. *The breast journal*. 2014;20(2):116-24.
48. Thor A. A revised staging system for breast cancer. *The breast journal*. 2004;10 Suppl 1:S15-8.
49. Sotiriou C PL, Phil D. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer — *NEJM*. 2009.
50. Sarasqueta C, Martinez-Cambor P, Mendiola A, Martinez-Pueyo I, Michelena MJ, Basterretxea M, et al. [Breast cancer relative survival after the first recurrence and related prognostic factors]. *Medicina clinica*. 2009;133(13):489-95.
51. Djalalov S, Beca J, Amir E, Krahn M, Trudeau ME, Hoch JS. Economic evaluation of hormonal therapies for postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer in Canada. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2015;22(2):84-96.



Comunidad
de Madrid

Dirección General de Planificación,
Investigación y Formación
CONSEJERÍA DE SANIDAD

www.madrid.org