

Radioterapia intraoperatoria en tumores y metástasis cerebrales resecables

Intraoperative radiotherapy in resectable
brain tumors and metastases

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Gobierno
de Canarias

Radioterapia intraoperatoria en tumores y metástasis cerebrales resecables

Intraoperative radiotherapy in resectable
brain tumors and metastases

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

ÁLVAREZ PÉREZ Y.

Radioterapia intraoperatoria en tumores y metástasis cerebrales resecables / Y. Álvarez Pérez et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 222 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 133-24-099-9

1. Radioterapia intraoperatoria 2. Tumor cerebral 3. Revisión sistemática

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud 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 23 de junio de 2023.

Para citar este informe:

Álvarez-Pérez Y., Duarte-Díaz A., Rivero-Santana A., Hernández-Yumar A., Torres-Castaño A., Abt-Sacks A., Ramallo-Fariña Y., González-Pacheco H., Herrera-Ramos E., Linertová R., Toledo-Chávarri A., Ramos-García V., Plans G., Hernández S., Macià M., Algara MI., Foro P., Lucas A., Santos-Álvarez A., Cazaña-Pérez V., Perestelo-Pérez L. Radioterapia intraoperatoria en tumores y metástasis cerebrales resecables. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2023. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González Rodríguez por su apoyo en las tareas de documentación y edición.

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	14
RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO	16
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	18
RESUMEN EJECUTIVO	20
EXECUTIVE SUMMARY	27
I. INTRODUCCIÓN	33
I.1. Problema de salud	33
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	35
I.2.1. Marco regulatorio en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud	36
I.3. Justificación de la evaluación	37
II. OBJETIVOS	39
II.1. Objetivo general	39
II.2. Objetivos específicos	39
II.3. Preguntas de investigación	39
III. METODOLOGÍA	41
III.1. Efectividad y seguridad	41
III.1.1. Criterios de selección de estudios	41
III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	43
III.1.3. Proceso de selección de estudios	43
III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	44
III.1.5. Extracción de datos	44
III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos	44
III.1.7. Evaluación de la calidad de la evidencia de efectividad y	

seguridad y formulación de recomendaciones	45
III.2. Coste-efectividad	47
III.2.1. Criterios de selección de estudios	47
III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	48
III.2.3. Proceso de selección de estudios	48
III.2.4. Evaluación de la calidad metodológica	49
III.2.5. Extracción y síntesis de datos	49
III.3. Análisis económico	49
III.3.1. Análisis de costes	49
III.3.1.1. Población y alternativas en comparación	49
III.3.1.2. Perspectiva y horizonte temporal	50
III.3.1.3. Medida de resultado	50
III.3.1.4. Parámetros y fuentes de información	50
III.3.2. Análisis de impacto presupuestario	53
III.4. Análisis de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	54
III.4.1. Criterios de selección de estudios	55
III.4.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios	55
III.4.3. Proceso de selección de estudios	56
III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos	56
III.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	57
III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	57
III.5.2. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	57
III.5.2.1. Alcance de la revisión	58
III.5.2.2. Criterios de selección de estudios	58
III.5.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos	58
III.6. Estimación de la fecha de actualización del informe	59
III.7. Participación de grupos de interés	60
III.7.1. Participación de pacientes	60

III.7.2. Participación de profesionales sanitarios	60
III.7.3. Participación de la industria	60
III.8.4. Revisión externa	61
IV. RESULTADOS	62
IV.1. Efectividad y seguridad	62
IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	62
IV.1.2. Características de los estudios incluidos	63
IV.1.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	74
IV.1.4. Efectividad	77
IV.1.4.1. RIO vs. no intervención	77
IV.1.4.1.1. Tasa de mortalidad a 30 días	77
IV.1.4.1.2. Salud mental	77
IV.1.4.2. RIO vs. radioterapia externa	77
IV.1.4.2.1. Tasa de supervivencia	78
IV.1.4.2.2. Tiempo de supervivencia	78
IV.1.4.2.3. Tasa de recurrencia local (progresión local)	79
IV.1.4.2.4. Tasa de recurrencia distal (progresión distal)	79
IV.1.4.3. RIO + TAU vs. TAU	80
IV.1.4.3.1. Tasa de supervivencia	80
IV.1.4.3.2. Tiempo de supervivencia	83
IV.1.4.3.3. Tasa de recurrencia local (progresión local)	86
IV.1.4.3.4. Tasa de recurrencia distal (progresión distal)	86
IV.1.5. Seguridad	87
IV.1.5.1. RIO vs. no intervención	87
IV.1.5.2. RIO vs. radioterapia externa	88
IV.1.5.3. RIO + TAU vs. TAU	88
IV.1.6. Calidad de la evidencia de efectividad y seguridad	89
IV.2. Coste-efectividad	97
IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	97
IV.3. Análisis económico	97
IV.3.1. Valores de los parámetros	97
IV.3.2. Análisis de costes	97
IV.3.3. Análisis de impacto presupuestario	99

IV. 4. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	102
IV.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	102
IV.4.2. Consulta realizada a expertos	104
IV.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	105
IV.5.1 Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe	105
V.5.1.1 Relacionadas con el diseño de los estudios	106
V.5.1.2. Relacionadas con la comparación de las diferentes tecnologías	106
V.5.1.3. Relacionadas con las medidas de resultado de efectividad	106
V.5.1.4. Relacionadas con las medidas de resultado de seguridad	106
IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación	107
IV.5.3. Medidas de resultados estándares	107
IV.6 Estudios en marcha	107
V. DISCUSIÓN	109
V.1. Efectividad y seguridad	109
V.2. Coste-efectividad y análisis económico	110
V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales de pacientes y ambientales	111
V.4. Fortalezas y limitaciones	112
V.5. Estimación de la fecha de actualización del informe	114
VI. CONCLUSIONES	115
VII. RECOMENDACIONES	117
CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES Y REVISORES EXTERNOS	119
REPRESENTANTES DE ASOCIACIONES DE PACIENTES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS E INDUSTRIA	122

DECLARACIÓN DE INTERESES	124
REFERENCIAS	125
ANEXOS	135
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	135
Anexo 2. Algoritmo para la realización de evaluaciones económicas en ETS	138
Anexo 3. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	139
Anexo 4. Estimación fecha de actualización del informe	140
Anexo 5. Revisiones del informe	141
Anexo 6. Estudios excluidos a texto completo	159
Anexo 7. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos (efectividad y seguridad)	164
Anexo 8. Resumen de los resultados de los estudios incluidos	195
Anexo 9. Meta-análisis: análisis por subgrupos	198
Anexo 10. Inventario ambiental de la tecnología evaluada	201
Anexo 11. Consulta a expertos sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	203
Anexo 12. Características de los estudios incluidos (necesidades de investigación y medidas de resultado estándares)	209
Anexo 13. Marco GRADE de la evidencia a la recomendación	210

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección (efectividad y seguridad)	41
Tabla 2. Bases de datos consultadas	43
Tabla 3. Criterios de selección (evaluaciones económicas)	47
Tabla 4. Parámetros para la estimación del coste anual equivalente del equipo de RIO	52
Tabla 5. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación e identificación de medias de resultado estándares	58
Tabla 6. Resultados de la búsqueda bibliográfica	62
Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)	65
Tabla 8. Desenlaces de interés	90
Tabla 9. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO vs. No intervención)	91
Tabla 10. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO vs. Radioterapia externa)	92
Tabla 11. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO+TAU vs. TAU)	94
Tabla 12. Costes utilizados en el análisis	97
Tabla 13. Resultados del análisis de costes (sin adquisición de equipos)	98
Tabla 14. Resultados del análisis de costes. Coste adicional por la adquisición de equipos	98
Tabla 15. Población diana a nivel nacional y por comunidad autónoma para el periodo 2023-2027	99
Tabla 16. Resultados del impacto presupuestario neto a 5 años a nivel nacional y por CCAA. Caso base (coste incremental = 6353.5 € por paciente)	100
Tabla 17. Resultados del impacto presupuestario neto a 5 años a nivel nacional. Análisis de sensibilidad	101
Tabla 18. Estudios en marcha	107

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios (efectividad y seguridad)	63
Figura 2. RoB-2. ECAs	75
Figura 3. ROBISN-I. Estudios observacionales	76
Figura 4. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a un año	80
Figura 5. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a dos años	81
Figura 6. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a 3-5 años	82
Figura 7. Meta-análisis de la tasa de recurrencia local	86
Figura 8. Meta-análisis de la tasa de recurrencia distal	87
Figura 9. Proceso de selección de estudios (aspectos éticos, legales, organizacionales y sociales)	103

Siglas y acrónimos

AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
COMET	Core Outcome Measures in Effectiveness Trials
CPAF	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EtD	Evidence to Decision
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
EO	Estudio observacional
GEI	Gases de efecto invernadero
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
Gy	Gray
ICHOM	International Consortium for Health Outcomes Measurement
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada, del inglés Intensity-Modulated Radiotherapy
INE	Instituto Nacional de Estadística
JLA	James Lind Alliance
KPS	Karnofsky performance status
kV	Kilovoltios
MA	Meta-análisis
MeV	Mega electronvoltio
MMAT	Mixed Methods Appraisal Tool

MV	Megavoltio
NIH	National Institute of Health
RCE	Radiocirugía estereotáctica
RCEI	Ratio de coste-efectividad incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RIO	Radioterapia intraoperatoria
RoB-2	Risk of Bias 2 tool
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SANRA	Scale for the Assessment of Narrative Review Articles
SNS	Sistema Nacional de Salud
TAU	Tratamiento habitual, del inglés treatment as usual
VALIDATE	VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies
3D-RCT	Radioterapia conformacional tridimensional

Resumen en lenguaje no especializado

El tipo más común de tumor cerebral primario (es decir, que se origina en el cerebro) es el glioma, que en la mayoría de casos se caracteriza por ser un tumor agresivo de rápido crecimiento. El glioma lleva asociada una supervivencia a 5 años del 10%-35% de los casos diagnosticados. Por su parte, otro tipo de tumor cerebral, denominado metástasis cerebral (expansión al cerebro de un tumor originado en otro órgano), es el tipo de tumor cerebral más frecuente en personas adultas.

En los casos donde es posible realizar una cirugía para extirpar el tumor (llevar a cabo una resección) suele ser habitual administrar también radioterapia externa como parte del tratamiento. La radioterapia externa ha mostrado ser eficaz para aumentar el tiempo de supervivencia en general de las personas que padecen este tipo de tumores y también el tiempo de supervivencia sin que el tumor reaparezca. Normalmente, la radioterapia externa se inicia en los días posteriores a la cirugía y se administra en varias sesiones. En este sentido, la radioterapia intraoperatoria (RIO) surge como una alternativa o tratamiento adicional a la radioterapia externa al administrarse en una única sesión y durante la cirugía en la que se realiza la extirpación del tumor. De esta manera, se consigue que el tratamiento con radioterapia se inicie de forma inmediata y sea más preciso que con la radioterapia externa, pues la RIO se aplica en el lugar exacto donde estaba el tumor.

La RIO se ha aplicado comúnmente en otros tumores primarios como cáncer rectal, de mama y de esófago, entre otros. Sin embargo, hay pocos estudios que hayan evaluado su uso en tumores y metástasis cerebrales.

El objetivo de este informe es evaluar la efectividad de la RIO para personas con tumor o metástasis cerebral. Para ello, se llevó a cabo una revisión de la literatura científica publicada sobre la efectividad, seguridad y costes de la RIO, así como de otros aspectos relacionados con las perspectivas y experiencias de pacientes y profesionales sanitarios con la esta técnica.

La evidencia disponible encontrada sobre la efectividad y seguridad de la RIO se refiere casi en su totalidad a tumores primarios, y se ha

valorado como de muy baja calidad (estudios de baja calidad, muchos de ellos antiguos y con muestras pequeñas) por lo que no permite extraer conclusiones sólidas sobre la supervivencia y tasas de reaparición del tumor. Por una parte, parece que la RIO podría mejorar la supervivencia dos años después de su administración pero hay incertidumbre en plazos de tiempo más largos. Por otra parte, no se encontraron resultados que apoyaran la eficacia de la RIO para garantizar que el tumor no reapareciera.

En cuanto a la seguridad, parece que la RIO no supone mayores complicaciones al tratamiento habitual, aunque también hay incertidumbre sobre los posibles riesgos de esta técnica.

En relación con los costes de la RIO, no se encontraron estudios que informaran de ello. Sin embargo, la RIO puede conllevar un coste moderado. Por último, se encontró que los profesionales sanitarios perciben que el uso de la RIO en tumores cerebrales podría ofrecer un conjunto de ventajas. Sin embargo, su implementación conlleva desafíos organizativos, entre ellos la necesidad de una programación quirúrgica meticulosa y una coordinación efectiva con el equipo médico. Así como plantea la necesidad de adquirir equipamiento especializado, entre otros aspectos a considerar. En este sentido, faltan más estudios que profundicen sobre estas cuestiones.

En resumen, aunque los resultados disponibles sugieren un efecto positivo de la RIO en los tumores primarios, hay bastante incertidumbre sobre la calidad de estos resultados, y por el momento no es posible saber con seguridad qué tipo de RIO es más efectiva o en qué tipo de tumor puede ofrecer mejores resultados. Por ello, se necesitan más estudios de calidad para valorar establecer su recomendación en el tratamiento de tumores y metástasis cerebrales en el Sistema Nacional de Salud.

Plain language summary

The most common type of primary brain tumor is glioma (that is, originating in the brain), which in most cases is characterized by being an aggressive and rapidly growing tumor. Glioma is associated with a 5-year survival rate of 10%-35% for diagnosed cases. On the other hand, another type of brain tumor called brain metastasis (spread to the brain from a tumor originating in another organ) is the most common type of brain tumor in adults.

In cases where it is possible to perform surgery to remove the tumor (carry out a resection), it is common to also administer external radiotherapy as part of the treatment. External radiotherapy has been shown to be effective in increasing the overall survival time of individuals suffering from this type of tumor, as well as the time of survival without tumor recurrence. Normally, external radiotherapy begins in the days following surgery and is administered over several sessions. In this regard, IORT emerges as an alternative or additional treatment to external radiotherapy as it is administered in a single session during the surgery in which the tumor is removed. This ensures that radiotherapy treatment begins immediately and is more precise than external radiotherapy, as IORT is applied at the exact location where the tumor was.

IORT has commonly been applied to other primary tumors such as rectal, breast, and esophageal cancers, among others. However, there are few studies that have evaluated its use in brain tumors and metastases.

The aim of this report is to assess the effectiveness of IORT for individuals with brain tumors or metastases. To achieve this, a review of the published scientific literature on the effectiveness, safety, and costs of IORT was conducted, along with other aspects related to the perspectives and experiences of patients and healthcare professionals with this technique.

The available evidence found regarding the effectiveness and safety of IORT almost exclusively pertains to primary tumors and has been assessed as of very low quality (studies of low quality, many of them dated, with small sample sizes). Therefore, it does not allow for solid conclusions to be drawn about the survival and recurrence rates of the tumor. On one hand, it appears that IORT could potentially improve survival two years after its administration, but there is uncertainty regarding longer time frames. On the other hand, no results were found to support the efficacy of IORT in preventing tumor recurrence.

Regarding safety, it seems that IORT does not pose major complications compared to standard treatment, although there is also uncertainty about the potential risks of this technique.

With regard to the costs of IORT, no studies reporting on this were found. However, IORT may entail a moderate cost. Finally, it was found that healthcare professionals perceive that the use of IORT in brain tumors could offer a set of advantages. However, its implementation involves organizational challenges, including the need for meticulous surgical scheduling and effective coordination with the medical team. It also raises the necessity of acquiring specialized equipment, among other aspects to be considered. In this regard, more studies are needed to delve into these issues.

In summary, although the available results suggest a positive effect of IORT on primary tumors, there is considerable uncertainty about the quality of these results, and at this time, it is not possible to know with certainty which type of IORT is more effective or in which type of tumor it may yield better outcomes. Therefore, further high-quality studies are needed to assess and establish its recommendation in the treatment of brain tumors and metastases within the National Health System.

Resumen ejecutivo

Introducción

El tumor cerebral primario presenta una prevalencia global estimada en 10.8 casos por 100 000 habitantes con una tendencia creciente. El tipo más común de tumor cerebral primario es el glioma, que en la mayoría de casos (70-80%), se caracteriza por ser un tumor agresivo de alto grado (rápido crecimiento y diseminación local), con una supervivencia a los 5 años alrededor del 35% e inferior al 10% para el subtipo más agresivo, el glioblastoma, con una supervivencia media de 14 meses. Por su parte, el tumor cerebral secundario o metástasis cerebral es el tumor intracraneal más frecuente en personas adultas.

En tumores donde es factible la extirpación quirúrgica del tumor (resección), además de la cirugía, la radioterapia externa adyuvante ha demostrado eficacia en el tratamiento de algunos tumores cerebrales primarios y metástasis cerebrales, aumentando la supervivencia global y el tiempo de supervivencia sin evidencia de progresión. La radioterapia intraoperatoria (RIO), en fase de estudio o ensayo clínico, surge como una alternativa o tratamiento adicional a la radioterapia externa y consiste en administrar una dosis única de radiación durante la resección del tumor sobre las áreas de cerebro que estaban en contacto con éste antes de ser extirpado.

Existen diferentes modalidades de RIO según el tipo de radiación administrada, como la RIO con electrones, la RIO con rayos X y la braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis. La RIO ha mostrado una mejoría significativa en el control local de algunos tipos de tumores, sin diferencias en las tasas de supervivencia, aunque en el caso de los tumores cerebrales primarios y metástasis cerebrales, los estudios controlados son muy escasos y los resultados disponibles indican un perfil de seguridad aceptable, así como resultados significativos en control local del tumor.

Objetivo

El objetivo general de este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria es evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la RIO en personas con tumor cerebral maligno primario o metástasis cerebral abordable quirúrgicamente.

Metodología

Efectividad y seguridad

Se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) de la literatura por pares independientes consultando las siguientes bases de datos hasta marzo de 2023: MEDLINE, Embase, CINAHL, CDSR / CENTRAL y WOS. Se seleccionaron RS con o sin meta-análisis (MA), ensayos controlados aleatorizados (ECAs), ensayos controlados no aleatorizados (ECNAs) y estudios observacionales (EOs) prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles, publicados en español o inglés que evaluaran la efectividad y seguridad de la RIO en personas de cualquier edad con tumor cerebral maligno primario o secundario abordable quirúrgicamente (resecable). Las medidas de resultado consideradas fueron: mortalidad por la enfermedad; supervivencia; supervivencia libre de progresión; control local del tumor o metástasis cerebral; calidad de vida relacionada con la salud; salud mental y complicaciones y eventos adversos leves y graves asociados a la RIO. El riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado con la herramienta RoB-2 (para ECAs) y ROBINS-I (EOs). Cuando fue posible se realizó una síntesis cuantitativa de los resultados mediante MA con el programa *Review Manager* en su versión 5.4.

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de la recomendación se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Coste-efectividad y análisis económico

La RS realizada para evaluar la efectividad y seguridad descrita anteriormente también incluyó la búsqueda de evaluaciones económicas (en paralelo a estudios primarios o modelos), que informasen de alguno de los siguientes resultados: ratio coste-efectividad incremental (RCEI), costes expresados en unidades monetarias, y beneficios expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), unidades monetarias o cualquiera de las medidas de resultado incluidas en el apartado de efectividad. Se previó la valoración de la calidad metodológica mediante el listado de criterios de Drummond et al. y/o la Ficha de Lectura Crítica FLC 3.0 de OSTEBA, así como la extracción de datos y una síntesis narrativa de los resultados.

Además, se realizó una evaluación económica parcial en la que se compararon los costes de dos intervenciones dirigidas a tratar a los pacientes adultos con tumor cerebral (primarios o secundarios resecables): la práctica clínica habitual en España, que consiste en la realización de una cirugía de resección, seguida de radioterapia externa, pudiendo también administrarse o no quimioterapia, frente a la adición de la RIO a este tratamiento habitual. En el caso de la población con tumores cerebrales secundarios resecables, la alternativa evaluada no incluiría el tratamiento con radioterapia externa. El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS con un horizonte temporal de un año. Respecto a los costes, expresados en euros de 2023, solo se tuvieron en cuenta los costes no comunes a ambas estrategias.

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de una vía para evaluar la incertidumbre en torno a los parámetros y un escenario en el que se requiere la adquisición del equipo de RIO. Por último, se estimó el impacto presupuestario neto que supondría la inclusión de esta tecnología en el SNS, en un horizonte temporal de 5 años.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

Se adaptó el marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA, así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) del SNS. Conjugando los criterios de análisis de estos modelos se planteó una RS cuyo alcance partió de la misma RS de efectividad y seguridad descrita anteriormente. Se incluyeron estudios cualitativos, estudios observacionales, RS (con o sin MA), revisiones de alcance, revisiones realistas, revisiones integrativas, revisiones narrativas con base empírica. Para el apartado ambiental se llevó a cabo una búsqueda manual. Finalmente, se planteó el desarrollo de una consulta con expertos mediante cuestionario en el caso de no encontrar ningún estudio sobre el uso de la RIO que cumpliera los criterios establecidos.

Resultados

Efectividad y seguridad

La evaluación de la efectividad y seguridad se basa en los resultados de 2 ECAs y 13 EOs con grupo control. La mayoría de estudios incluyó muestras mixtas (glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas,ependimomas y/o metástasis cerebral), mientras

que siete incluyeron exclusivamente pacientes con glioblastomas, dos incluyeron únicamente pacientes con astrocitomas de bajo grado y un estudio incluyó específicamente pacientes con metástasis cerebral. La mayoría de estudios comparó la adición de la RIO al tratamiento habitual (TAU) (i.e., cirugía de resección y radioterapia externa con o sin quimioterapia). La mayoría de los estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo.

La calidad de la evidencia sobre las variables de resultado finales calificadas como críticas e importantes para la toma de decisión, ha sido clasificada como muy baja ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$), debido principalmente al diseño y riesgo de sesgo de los estudios individuales, los pequeños tamaños muestrales y la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas.

En general, los MA realizados en la comparación que evaluaba la adición de la RIO al TAU, mostraron resultados favorables para la RIO en términos de supervivencia a uno y dos años, con incrementos relativos del 40% (RR = 1.40; IC95%: 1.08, 1.81; I^2 = 64%; p = 0.01) y 63% (RR = 1.63; IC95%: 1.05, 2.56; I^2 = 45%; p = 0.03), respectivamente, especialmente en tipos de tumores distintos a glioblastomas. Aunque a los 3 y 5 años las diferencias no fueron significativas, la RIO mostró consistentemente una superioridad en el tiempo de supervivencia, con diferencias de medianas de 3-7 meses. La supervivencia libre de enfermedad también favoreció a la RIO en tres estudios. En cuanto a las tasas de recurrencia, no se encontraron diferencias significativas, excepto en la recurrencia distal, donde un MA mostró un riesgo mayor con la RIO (RR = 2.95; IC95%: 1.14, 7.65; I^2 = 0%; p = 0.01). En cuanto a la seguridad, se registró un fallecimiento por edema cerebral en uno de los ECAs incluidos, pero sin otros eventos graves. Estudios antiguos (anteriores a 2001) mostraron dos casos de radionecrosis en el grupo de RIO frente a cuatro en el control. No se identificaron estudios sobre calidad de vida.

En resumen, aunque los resultados disponibles sugieren un balance riesgo/beneficio positivo de la adición de la RIO a la práctica habitual, la baja calidad de la evidencia no permite establecer conclusiones sólidas acerca de su efectividad y seguridad, y en menor medida aún sobre su eficacia diferencial según el tipo de tumor y el tipo de RIO. Se requiere de nuevos estudios aleatorizados de buena calidad.

Coste-efectividad y análisis económico

La RS no identificó ningún estudio económico que cumpliera los requisitos establecidos.

El análisis de costes mostró que la inclusión de la RIO en la práctica clínica habitual supondría un coste incremental de 6353.5 € por paciente,

para población con tumores primarios, y un ahorro de 1760.13, en población con tumores secundarios resecables. Si se tuviese que adquirir un equipo para la administración de la RIO, habría que considerar un coste adicional de entre 487.61 € y 5688.83 € por paciente (dependiendo del número de usuarios del equipo al año). Por su parte, el uso de esta tecnología en la población diana en toda España supondría 35.2 millones de euros adicionales (tumores primarios) o un ahorro de 9.7 millones de euros (tumores secundarios resecables) en 5 años, respecto al escenario actual sin RIO.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

En la RS no se identificó ningún estudio en el que se consideraran aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados con la tecnología evaluada, por lo que se llevó a cabo una consulta a dos expertos en neurocirugía con experiencia en la RIO sobre la factibilidad, las posibles barreras y facilitadores de su implementación, las actitudes de los profesionales hacia la adopción así como otros aspectos contextuales y organizativos y su impacto potencial en la equidad. En relación con el aspecto ambiental, la búsqueda manual de alcance no identificó ningún artículo potencialmente relevante para ser analizado en detalle a texto completo y la industria respondió que no dispone de información relacionada con la declaración ambiental de la RIO.

Conclusiones

- La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la RIO evaluada en este informe, en la supervivencia y tasas de recurrencia del tumor cerebral, es de muy baja calidad y no permite extraer conclusiones sólidas. Los estudios publicados son escasos, principalmente observacionales, con muestras pequeñas y en su mayoría antiguos. No es posible determinar la eficacia diferencial según el tipo de tumor (solo un estudio incluyó exclusivamente pacientes con metástasis cerebral) o tipo de RIO.
- Considerando todos los tipos de tumor cerebral conjuntamente, la adición de la RIO al TAU podría mejorar la tasa de supervivencia al año y a los dos años, así como el tiempo medio de supervivencia. En el caso del glioblastoma, los resultados no fueron significativos en

los MA sobre la tasa de supervivencia, pero sí en el tiempo se supervivencia (efecto entre 3-7 meses).

- No se observaron diferencias en la tasa de recurrencia local y en la tasa de recurrencia distal hubo discrepancia entre un ECA (no diferencias) y el MA de 2 EO (mayor tasa con RIO).
- En relación con la seguridad, no se observan diferencias significativas en la tasa de complicaciones perioperatorias al añadir la RIO al tratamiento habitual.
- No se identificaron evaluaciones económicas publicadas que evaluaran la RIO y que cumplieran los criterios de inclusión establecidos en la RS.
- La inclusión de la RIO en la práctica clínica habitual supondría un coste incremental de 6353.5 € por paciente con tumor cerebral primario, y un ahorro de 1760.13 € por paciente con tumor cerebral secundario resecable, desde la perspectiva del SNS.
- La inclusión de la RIO en la práctica clínica habitual para el tratamiento de tumores cerebrales primarios o secundarios resecables supondría para el SNS un impacto presupuestario neto de 35.2 millones de euros o de -9.7 millones de euros, respectivamente, a los 5 años.
- De la consulta realizada realizada a expertos se concluye que el uso de la RIO puede ofrecer un conjunto de ventajas significativas, desde su capacidad para proporcionar tratamientos inmediatos y dosis precisas hasta la reducción potencial de toxicidad y visitas hospitalarias. A pesar de ello, la implementación enfrenta desafíos considerables, como la necesidad de una coordinación interdisciplinaria con todo el equipo médico y de realizar adaptaciones quirúrgicas, así como la necesidad de adquirir equipamiento específico. Para asegurar el acceso equitativo y ético a esta tecnología se necesitarían protocolos clínicos definidos y una planificación y una coordinación interdisciplinaria cuidadosa con todo el equipo médico.

Recomendaciones

Debido a la baja calidad de la evidencia disponible actualmente no es posible establecer una recomendación ni a favor ni en contra de la RIO en el tratamiento de tumores y metástasis cerebrales resecables.

Dada la incertidumbre sobre el balance riesgo/beneficio (i.e., beneficios inciertos en las variables críticas) junto con la existencia de varios estudios en marcha cuyos resultados estarán disponibles en los próximos años, sería recomendable posponer la decisión sobre su inclusión en cartera de servicios comunes del SNS hasta disponer de una evidencia científica de mayor calidad.

Executive summary

Introduction

Primary brain tumors have a global estimated prevalence of 10.8 cases per 100,000 inhabitants with a rising trend. The most common type is glioma, constituting 70-80% of cases, characterized by aggressive, high-grade tumors with a 5-year survival around 35%, dropping to less than 10% for the most aggressive subtype, glioblastoma, with a median survival of 14 months. Secondary brain tumors or brain metastases are the most frequent intracranial tumors in adults.

In tumors where surgical removal (resection) is feasible, in addition to surgery, adjuvant external beam radiotherapy has proven effective in treating some primary brain tumors and brain metastases, enhancing overall survival and progression-free survival. In the investigational or clinical trial phase, intraoperative radiotherapy (IORT) emerges as an alternative or additional treatment to external beam radiotherapy. It involves administering a single radiation dose during tumor resection to the areas of the brain that were in contact with it before removal.

Various IORT modalities exist based on the type of administered radiation, including electron-based IORT, X-ray-based IORT, and high-dose-rate intraoperative brachytherapy. IORT has demonstrated a significant improvement in the local control of certain tumor types, with no differences in survival rates. However, controlled studies on primary brain tumors and brain metastases are limited, and the available results suggest an acceptable safety profile along with significant outcomes in local tumor control.

Objectives

This Health Technology Assessment aims to evaluate the effectiveness, safety, and cost-effectiveness of IORT for resectable malignant primary or metastatic brain tumors.

Methods

Effectiveness and Safety

A systematic review (SR) of the literature by independent peers was conducted, consulting databases until March 2023: MEDLINE, Embase,

CINAHL, CDSR/CENTRAL, and WOS. Selected studies included SRs with or without meta-analyses (MAs), randomized controlled trials (RCTs), non-randomized controlled trials (NRCTs), and prospective/retrospective observational studies assessing IORT effectiveness and safety in resectable malignant brain tumors. Outcomes considered were disease-specific mortality, survival, progression-free survival, local tumor/mind metastasis control, health-related quality of life, mental health, and IORT-related complications. Risk of bias was assessed using RoB-2 (RCTs), ROBINS-I (observational studies), and AMSTAR-2 (SRs). Quantitative synthesis was performed when feasible using Review Manager 5.4.

The evaluation of evidence quality and recommendation strength followed the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology.

Cost-Effectiveness and economic analysis

The SR conducted to assess the previously described effectiveness and safety also incorporated a search for economic evaluations, conducted in parallel to primary studies or models, reporting any of the following outcomes: incremental cost-effectiveness ratio (ICER), costs expressed in monetary units, and benefits expressed in quality-adjusted life years (QALYs), life years gained (LYG), monetary units, or any of the effectiveness outcome measures included in the effectiveness section. Methodological quality assessment was planned using Drummond et al.'s criteria and/or the Critical Reading Sheet (FLC 3.0) from OSTEBA. Data extraction and a narrative synthesis of the results were also envisaged.

Additionally, a partial economic evaluation was conducted, comparing the costs of two interventions aimed at treating adult patients with brain tumors (primary or resectable secondary brain tumors): the standard clinical practice in Spain, involving tumor resection surgery followed by external beam radiotherapy, with the optional administration of chemotherapy, versus the addition of IORT to this standard treatment. The treatment with external beam radiotherapy was not included in the evaluated alternative for resectable secondary brain tumors. The analysis was performed from the perspective of the National Health System (NHS) over a one-year time horizon. Regarding costs, expressed in 2023 euros, only cost not common to both strategies were considered. A deterministic sensitivity analysis of a pathway was conducted to assess uncertainty around parameters, including a scenario involving the acquisition of IORT equipment. Finally, the net budgetary impact of incorporating this technology into the NHS was estimated over a 5-year timeframe.

Ethical, legal, organizational, social, and environmental aspects

An adaptation of the evaluative framework from the Core Model 3.0 of EUnetHTA, along with the criteria established by the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies (RedETS) of the NHS. Combining the analysis criteria from these models, a SR was developed, building upon the scope of the effectiveness and safety RS described earlier. Qualitative studies, observational studies, RS (with or without meta-analysis), scoping reviews, realistic reviews, integrative reviews, and narrative reviews with empirical bases were included. A manual search was conducted for the environmental section.

Results

Effectiveness/safety

The assessment of effectiveness and safety is based on the results from 2 RCTs and 13 observational studies with a control group. Most studies included mixed samples (glioblastomas, anaplastic astrocytomas, oligodendrogliomas, ependymomas, and/or brain metastases), while seven exclusively involved glioblastoma patients, two focused on low-grade astrocytomas, and one specifically included patients with brain metastases. The majority compared the addition of IORT to treatment as usual (TAU) (i.e., resection surgery and external beam radiotherapy with or without chemotherapy). Most studies showed a high risk of bias.

The quality of evidence for outcomes deemed critical and important for decision-making has been classified as very low ($\oplus\circ\circ\circ$), primarily due to the design and risk of bias in individual studies, small sample sizes, and heterogeneity in the evaluated populations.

Overall, meta-analyses assessing the addition of IORT to TAU demonstrated favorable outcomes for IORT in terms of one- and two-year survival, with relative increases of 40% (RR = 1.40; 95% CI: 1.08, 1.81; I^2 = 64%; p = 0.01) and 63% (RR = 1.63; 95% CI: 1.05, 2.56; I^2 = 45%; p = 0.03), respectively, particularly for tumor types other than glioblastomas. Although differences were not significant at 3 and 5 years, IORT consistently exhibited superiority in median survival, with differences ranging from 3 to 7 months. Disease-free survival also favored IORT in three studies. Regarding recurrence rates, no significant differences were found, except for distal recurrence, where a meta-analysis indicated a higher risk with IORT (RR = 2.95; 95% CI: 1.14, 7.65; I^2 = 0%; p = 0.01). In terms of safety, one of the included RCTs reported a death due to

cerebral edema, but no other severe events were documented. Older studies (pre-2001) revealed two cases of radionecrosis in the IORT group versus four in the control. No studies on quality of life were identified.

In summary, although the available results suggest a positive risk/benefit balance for the addition of IORT to standard practice, the low quality of the evidence does not allow for solid conclusions regarding its effectiveness and safety. Additionally, there is limited insight into its differential efficacy based on the type of tumor and the type of IORT. Further high-quality randomized studies are needed.

Cost-Effectiveness and economic analysis

The SR did not identify any economic evaluation meeting the specified criteria.

The cost analysis revealed that incorporating IORT into standard treatment would incur an incremental cost of €6353.5 per patient, for the population with primary tumors, and savings of €1760.13, in the population with resectable secondary tumors. If equipment acquisition for IORT administration were necessary, an additional cost of between €487.61 and €5688.83 per patient would have to be considered (depending on the number of users of the equipment per year). Moreover, the widespread use of this technology across the target population in Spain would result in an additional €35.2 million (primary tumors) or a saving of €9.7 million (resectable secondary tumors) over 5 years, compared to the current scenario without IORT.

Ethical, legal, organizational, social, and environmental aspects

The SR did not identify any study addressing ethical, legal, organizational, social, and environmental aspects related to the evaluated technology. Therefore, a consultation was conducted with two experts in neurosurgery with experience in IORT to assess the feasibility and possible barriers and facilitators of its implementation, professionals' attitudes towards adoption, as well as other contextual and organizational aspects and its potential impact on equity. Regarding the environmental aspect, the manual scope search did not identify any potentially relevant articles for detailed full-text analysis, and the industry responded that it does not have information related to the environmental declaration of IORT.

Conclusions

- The available evidence on the effectiveness and safety of IORT assessed in this report, in terms of survival and tumor recurrence rates in brain cancer, is of very low quality and does not allow for solid conclusions to be drawn. Published studies are scarce, mainly observational, with small sample sizes, and mostly dated. It is not possible to determine differential efficacy based on the type of tumor (only one study exclusively included patients with brain metastases) or the type of IORT.
- Considering all types of brain tumors together, the addition of IORT to standard treatment could improve one- and two-year survival rates, as well as the average survival time. In the case of glioblastoma, results were not significant in meta-analyses regarding survival rates, but they were significant in terms of survival time (effect between 3-7 months).
- No differences were observed in the local recurrence rate, and there was a discrepancy in the distant recurrence rate between a randomized controlled trial (no differences) and the meta-analysis of 2 observational studies (higher rate with IORT).
- Regarding safety, no significant differences in perioperative complication rates were observed when adding IORT to standard treatment.
- No published economic evaluations meeting the inclusion criteria of the SR were identified for assessing IORT.
- The inclusion of IORT in routine clinical practice would result in an incremental cost of €6353.5 per patient with primary brain tumor, and savings of €1760.13 per patient with resectable secondary brain tumor, from the perspective of the NHS.
- The inclusion of IORT in routine clinical practice for the treatment of primary or resectable secondary brain tumors would mean a net budgetary impact of €35.2 million or €-9.7 million, respectively, for the NHS over 5 years.
- The expert consultation concludes that the use of IORT can offer a set of significant advantages, from its ability to provide immediate and precise doses to the potential reduction of toxicity and hospital visits. Nevertheless, the implementation faces considerable challenges, such as the need for interdisciplinary coordination with the entire medical team and the requirement for surgical adaptations, as well as the necessity of acquiring specific equipment. To ensure equitable and ethical access to this technology, defined clinical protocols and careful planning and coordination with the entire medical team would be necessary.

Recommendations

Due to the low quality of the currently available evidence, it is not possible to establish a recommendation either in favour or against IORT in the treatment of resectable brain tumors and metastases.

Given the uncertainty regarding the risk/benefit balance (i.e., uncertain benefits in critical variables) along with several ongoing studies whose results will be available in the coming years, it would be advisable to postpone the decision on its inclusion in the common services portfolio of the National Health System until higher-quality scientific evidence is available.

I. Introducción

I.1. Problema de salud

El tumor cerebral primario presenta una prevalencia global estimada en 10.8 casos por 100 000 habitantes [1,2], con una tendencia creciente [3,4]. El tipo más común de tumor cerebral primario es el glioma, que en la mayoría de casos (70-80%), se caracteriza por ser un tumor agresivo de alto grado (rápido crecimiento y diseminación local), con una supervivencia a 5 años alrededor del 35% e inferior al 10% para el subtipo más agresivo, el glioblastoma, con una supervivencia media de 14 meses [5-7]. En los gliomas de bajo grado la supervivencia media es de 7 años [8].

Por su parte, el tumor cerebral secundario o metástasis cerebral (originado en otra parte del cuerpo y diseminado hasta el cerebro) es el tumor intracraneal más frecuente en personas adultas, afectando a un 10-30% de pacientes con neoplasias sólidas, especialmente las de pulmón, mama y melanoma [9,10]. Esta incidencia está en aumento debido a las mejoras logradas en el diagnóstico y tratamiento de los tumores primarios, que favorecen un aumento de la supervivencia, pero de este modo también se incrementa la probabilidad de que células tumorales se expandan al sistema nervioso central.

Si el tumor es resecable, es decir, es factible su extirpación quirúrgica por no amenazar a zonas cerebrales que tienen una alta expresividad funcional del cerebro, la cirugía es normalmente el primer tratamiento aplicado y, en algunas ocasiones, es el único tratamiento necesario en tumores de bajo grado [11,12]. No obstante, la radioterapia adyuvante ha demostrado eficacia en el tratamiento de algunos tumores cerebrales primarios y metástasis cerebrales, aumentando la supervivencia global y el tiempo de supervivencia sin evidencia de progresión [13,14]. Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre el esquema de fraccionamiento o momento de iniciación [15]. La radioterapia externa (i.e., aplicada por una máquina exterior al cuerpo) puede aplicarse con fotones, protones o electrones e incluye varias modalidades con menor o mayor precisión para discriminar entre el tejido tumoral y el tejido sano circundante:

- Convencional: la ubicación del tratamiento se determina en función de los puntos de referencia anatómicos y las radiografías. La radiación completa del cerebro se ha usado ampliamente en

casos seleccionados de metástasis cerebral, aunque en la actualidad existe controversia sobre su beneficio clínico y deterioro cognitivo asociado [16].

- Radioterapia conformacional tridimensional (3D-RCT): se determina el foco de tratamiento creando un modelo tridimensional del tumor y el tejido sano que lo rodea mediante imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética.
 - o Radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés *Intensity-Modulated Radiotherapy*): subtipo de la 3D-RCT que puede administrar dosis más altas de radiación al tumor mientras administra menos dosis al tejido sano circundante. La arcoterapia volumétrica de intensidad modulada es una forma de IMRT en la que la dosis de radiación se suministra al tumor mediante el giro continuado de la unidad de tratamiento en forma de arcos mientras puede cambiar la tasa de dosis y se mueve el colimador multilámina.
 - o Radiocirugía estereotáctica (RCE): técnica de alta precisión en la que se administra una dosis alta de radiación en una sesión, o en pocas, a un pequeño volumen, con máxima protección de tejidos circundantes.
- Terapia de protones: se puede utilizar cuando se necesitan dosis elevadas de radiación para controlar un tumor localizado alrededor de otras estructuras neurológicas importantes (p.e., cordoma).

Comúnmente, la radioterapia externa adyuvante se administra en los días posteriores a la cirugía y en varias sesiones. La radioterapia intraoperatoria (RIO), en fase de estudio o ensayo clínico, surge como una alternativa o tratamiento adicional a la radioterapia externa y consiste en administrar una dosis única de radiación una vez completada la extirpación (resección) del tumor sobre las áreas de cerebro que estaban en contacto con éste antes de ser extirpado.

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

Las principales ventajas de la RIO son la inmediatez en la administración y la precisión (en cuanto a la zona a irradiar), ya que la radioterapia externa suele tardar unas 4-6 semanas en iniciarse, pudiendo producirse un recrecimiento tumoral en este tiempo, además que la duración del tratamiento con radioterapia externa se ha relacionado con una peor eficacia para lograr el control local de metástasis cerebrales, especialmente las tratadas con radiocirugía estereotáctica [17-19].

Por otra parte, siempre existe una cierta incertidumbre en la determinación de la zona a irradiar, dado que en el lecho quirúrgico tienen lugar cambios morfo-volumétricos en los días posteriores a la cirugía, por lo que la radioterapia externa será menos precisa que la RIO.

Existen diferentes modalidades de RIO según el tipo de radiación administrada [20]:

- RIO con rayos X: utiliza una fuente de rayos X isotrópica de baja energía (de 30 a 50 kilovoltios (kV)), permitiendo un mejor ajuste a las paredes de la cavidad de resección que los dispositivos de electrones. Posee una penetración limitada en el tejido, por lo que se considera un tratamiento localizado. Esta característica implica que la dosis de radiación disminuye rápidamente más allá del área a tratar, previniendo potencialmente que los tejidos sanos circundantes reciban dosis elevadas de radiación [21]. La RIO con rayos X es utilizada principalmente en cáncer de mama y en tumores ginecológicos, pero también en casos de glioblastoma -en contextos de investigación clínica [22,23]- y en metástasis cerebrales [24-26].
- RIO con electrones: utiliza haces de electrones que se dirigen al tumor o al lecho tumoral a través de aplicadores especialmente diseñados y tiene la capacidad de penetrar más profundamente en los tejidos en comparación con la RIO con rayos X. Ha demostrado eficacia en el control local de diferentes tumores, como en cáncer de mama [27,28]. Las limitaciones estructurales del tubo aplicador han restringido su uso a zonas anatómicas planas. Por otra parte, de las limitaciones técnicas para su uso intraoperatorio destaca la necesidad de trasladar a la persona del quirófano a otra sala debidamente acondicionada con acelerador lineal durante la intervención para aplicar el tratamiento

intraoperatorio, con lo que esto supone en relación con el tiempo y riesgo de infecciones en pacientes especialmente vulnerables. No obstante, esta limitación se puede solventar con aceleradores lineales portátiles y así aplicarla en el propio quirófano [29].

- Braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis: fuente sellada con radionúclidos en su interior que se coloca dentro de la cavidad de resección tumoral. Es utilizada en cáncer de recto [30], sarcomas de tejidos blandos [31] y carcinomas de cabeza y cuello [32].

La RIO se ha aplicado en tumores primarios como cáncer rectal [33], de mama [34], gástrico y de esófago [35], mostrando una mejoría significativa en el control local, sin diferencias en las tasas de supervivencia. En el caso de los tumores cerebrales primarios y metástasis cerebrales, los estudios controlados son muy escasos [20,24,36] y los resultados disponibles indican un perfil de seguridad aceptable, así como resultados significativos en control local del tumor.

I.2.1. Marco regulatorio en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud

Según el Real Decreto 1030/2006, del 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes de atención especializada del Sistema Nacional de Salud (SNS) [37] se incluye la radioterapia en el Anexo III punto 5. Indicación o prescripción, y la realización, en su caso, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos para el tratamiento de neoplasias. En el Real Decreto 772/2014, de 12 de septiembre de 2014 [38], se establece el título de Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría y se fijan sus enseñanzas mínimas, encontrándose la formación específica en RIO. Según el informe Anual del SNS de 2022 [39], la red de hospitales del SNS dispone de 281 unidades de radioterapia, lo que supone el 82.9% de los 339 equipos totales disponibles en el sistema sanitario español (público y privado). No obstante, no se especifica cuántas unidades de RIO se dispone actualmente ni las indicaciones terapéuticas aprobadas.

I.3. Justificación de la evaluación

Dada la potencial utilidad de la RIO para incrementar el control local de los tumores y, por tanto, la supervivencia de las personas que los padecen, desde la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del Consejo Interterritorial del SNS se solicita una revisión sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la RIO en tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, por lo que se propone la realización de un informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) dirigido a proporcionar información científica para apoyar la toma de decisión ante la posible incorporación de la RIO en la cartera común de servicios en España.

II. Objetivos

II.1. Objetivo general

Evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la RIO en personas con tumor cerebral maligno primario o metástasis cerebral abordable quirúrgicamente.

II.2. Objetivos específicos

- Evaluar la efectividad y seguridad de la RIO.
- Evaluar el coste-efectividad y costes asociados a la RIO desde la perspectiva del SNS.
- Estimar el impacto presupuestario que supondría la incorporación de la RIO a la cartera común de servicios del SNS en España.
- Identificar las consideraciones éticas, legales, organizativas, sociales y ambientales relacionadas con la RIO.
- Identificar las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares desde la perspectiva de pacientes, familiares/cuidadores, profesionales de la salud e investigadores sobre la RIO.

II.3. Preguntas de investigación

Efectividad clínica/seguridad:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la RIO en personas con tumor cerebral maligno primario o metástasis cerebral abordable quirúrgicamente?

Coste-efectividad y análisis de costes:

- ¿Es coste-efectiva la RIO en personas con tumor cerebral maligno primario o metástasis cerebral abordable quirúrgicamente?
- ¿Cuáles son los costes del uso de la RIO en personas con tumor cerebral maligno primario o metástasis cerebral abordable quirúrgicamente?

Impacto presupuestario:

- ¿Cuál sería el impacto presupuestario, para el SNS, de la inclusión del uso de la RIO en personas con tumor cerebral maligno primario o metástasis cerebral abordable quirúrgicamente, en la práctica clínica habitual?

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales:

- ¿La RIO en personas con tumor cerebral maligno primario o metástasis cerebral abordable quirúrgicamente daría lugar a problemas éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales?

Necesidades de investigación futura

- ¿Cuáles son las necesidades de investigación relacionadas con la RIO en personas con tumor cerebral maligno primario o metástasis cerebral abordable quirúrgicamente?

III. Metodología

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre la efectividad, seguridad, coste-efectividad y sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, de acuerdo con la metodología desarrollada por la Colaboración Cochrane [40] y presentada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 [41].

III.1. Efectividad y seguridad

III.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios primarios y secundarios que cumplieran los criterios de elegibilidad recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de selección (efectividad y seguridad)		
	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudios	- Revisiones sistemáticas con meta-análisis (MA) que den respuesta a la pregunta de investigación del informe y cuyos estudios primarios cumplan los criterios de inclusión establecidos. Solo se consideraron RS sin MA en caso de que aportaran información no incluida en las primeras. - Ensayos controlados aleatorizados (ECAs). - Ensayos controlados no aleatorizados (ECNAs). - Estudios observacionales (EOs) prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles.	- Revisiones no sistemáticas, estudios cualitativos y estudios de un solo caso. - Dado que la RIO se aplica comúnmente como tratamiento adyuvante, se excluyeron estudios sin grupo control.
Población	- Personas de cualquier edad con tumor cerebral maligno primario o secundario abordable quirúrgicamente (resecable) en las que es factible la RIO.	- Personas con otros tumores del sistema nervioso central. - Personas con tumores o metástasis no resecables.

Tabla 1. Criterios de selección (efectividad y seguridad)		
	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Intervención	- Cirugía de resección + RIO con electrones en la cirugía de resección. - Cirugía de resección + RIO con rayos X en la cirugía de resección. - Cirugía de resección + Braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis en la cirugía de resección. Adicionalmente a lo establecido en el protocolo del informe, también se incluyó: - RIO + Tratamiento habitual (cirugía de resección + radioterapia externa con o sin quimioterapia).	- Otros tipos de braquiterapia. - Radioterapia externa.
Comparador	- Cirugía de resección (sin RIO) + radioterapia externa adyuvante. - Comparación de diferentes tipos de RIO en la cirugía de resección. Adicionalmente a lo establecido en el protocolo del informe, también se incluyeron como comparadores: - Cirugía de resección en solitario (sin RIO). - Tratamiento habitual (cirugía de resección + radioterapia externa con o sin quimioterapia).	- Estudios en los que no se pudo evaluar el efecto de la RIO de manera individual.
Medidas de resultado	- Efectividad: Mortalidad por la enfermedad; supervivencia; supervivencia libre de progresión; control local del tumor o metástasis cerebral; Calidad de vida relacionada con la salud; Salud mental. - Seguridad: Complicaciones y eventos adversos leves y graves (i.e., que pongan en peligro la vida del paciente) asociados a la RIO, tal y como se definen en los estudios incluidos.	- Estudios sobre dosimetría.
Tipo de publicación	- Artículos originales publicados en revistas con revisión por pares.	- Resúmenes de congresos, editoriales, cartas al editor, artículos de opinión.
Idioma de la publicación	- Inglés o español.	- Otro idioma.
Fecha de publicación	- Sin restricción.	-

III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En la Tabla 2 se describen las bases de datos electrónicas consultadas hasta marzo de 2023 y en el Anexo 1 se recogen las estrategias de búsqueda realizadas sin restricciones por idioma.

Tabla 2. Bases de datos consultadas		
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado
MEDLINE	Ovid	1946 - 2023
Embase	Elsevier	1972 - 2023
CINAHL	EBSCOhost	1937 - 2023
CDSR / CENTRAL	Cochrane Library - Wiley	1993 - 2023
WOS	Clarivate Analytics	1990 - 2023

III.1.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma paralela e independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos, se acudió a un tercer revisor que comprobó los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo del informe e intentó llegar a un consenso entre los otros dos revisores. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de elegibilidad establecidos y previa valoración de la relevancia para este informe. A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión.

Además, la búsqueda en las diferentes bases de datos electrónicas se complementó con la búsqueda manual de referencias a partir de los estudios incluidos en el informe, así como mediante la consulta a personas expertas en el área para identificar otras posibles publicaciones de interés. Asimismo, se estableció un sistema de alertas automáticas en Embase para identificar los estudios publicados durante el proceso de extracción y análisis de los datos (noviembre de 2023).

III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada de forma independiente por dos revisores; las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor. En el caso de identificar RS se consideró el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR-2) [42] para evaluar su calidad metodológica. Los ECAs fueron evaluados mediante la herramienta Risk of Bias 2 tool (RoB-2) de la Colaboración Cochrane [43] y los EOs fueron evaluados de acuerdo a la herramienta *Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) desarrollada también por la Colaboración Cochrane [44].

III.1.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Se diseñó una hoja de extracción de datos (en formato Excel) que recogía datos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), el diseño y metodología (tipo de estudio, duración del estudio, características de las intervenciones en comparación, características de la población) y con los resultados del estudio (medidas de efectividad y medidas de seguridad).

III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

Se realizó un meta-análisis (MA) para cada variable cuando hubo datos disponibles con el programa estadístico *Review Manager* (RevMan) (versión 5.4.1). Se calculó para cada estudio el riesgo relativo (RR) para variables binarias y la diferencia de medias estandarizada (g de Hedges) para variables continuas, tanto en la post-intervención como en el seguimiento, de haberlo. Se seleccionaron los datos analizados por intención de tratar, si estaban disponibles. Para la realización del MA se usó en todos los casos un modelo de efectos aleatorios.

La heterogeneidad estadística se analizó mediante los estadísticos Q de Cochrane (con un nivel de significación de 0.10) y la I^2 de Higgins [45]. Se consideró que la heterogeneidad fue alta o considerable por encima del 75%, moderada entre 25 y 75% y baja por debajo del 25%.

En los casos en los que hubo heterogeneidad alta se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para valorar la posible afectación de cada estudio individual. En el protocolo del informe se estableció realizar un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo (si estos eran la mitad o menos de los incluidos), estudiar las fuentes de heterogeneidad mediante análisis de subgrupos por tipo de RIO y por población (cuando hubiera al menos dos estudios por subgrupo) y meta-regresión (con un mínimo de 10 estudios), así como evaluar el sesgo de publicación mediante inspección visual del gráfico de embudo, cuando hubo al menos 10 estudios. No obstante, debido al reducido número de estudios con grupo control incluidos, solo fue posible realizar algunos análisis por subgrupos.

III.1.7. Evaluación de la calidad de la evidencia de efectividad y seguridad y formulación de recomendaciones

La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad y seguridad clínica y la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) [46].

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo con lo relevantes que son estos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican según el grado de importancia en una escala de 1-9, de forma que quedan clasificados como críticos (7-9), importantes, pero no críticos (4-6) y no importantes (1-3) para la toma de decisión. Se elaboró una tabla de perfil de evidencia mediante el programa GRADEpro con las medidas de resultado consideradas críticas.

El sistema GRADE contempla varias dimensiones a partir de las cuales se establece la calidad de la evidencia para cada variable crítica. Esta fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja. En primer lugar, se califica el diseño del estudio, con 4 puntos para los ECA y 2 para los EOs, por lo que, en este último caso, se parte de una calidad de la evidencia baja. Los siguientes factores pueden reducir esta puntuación inicial (para cada uno de ellos penalización de un punto por riesgo serio y dos puntos por riesgo muy serio; en el caso de la imprecisión, 3 puntos por riesgo extremadamente serio):

- Riesgo de sesgo de los estudios individuales.
- Inconsistencia entre estudios: valorada a partir de la variabilidad del tamaño del efecto, el índice I^2 y el solapamiento de los intervalos de confianza.
- Naturaleza indirecta de la evidencia: en lo referente a la población, intervención y medidas de resultado.
- Imprecisión de la estimación global:
 - Variable objetivas: Se penalizó con un punto si la muestra global es inferior a 2000 o si el intervalo de confianza cruza el 20% de reducción o incremento relativo ($RR = 0.80/1.20$). Se penalizó con 2 puntos si el intervalo cruza dicho umbral a favor y en contra de la intervención (o si el efecto perjudicial para mortalidad estuvo entre el 5-10%) y con 3 si cruza el valor de 50% en ambos sentidos (en ambos casos independientemente del tamaño muestral).
 - Variables continuas autoinformadas: Se penalizó con un punto si la muestra global es inferior a 400 o si el intervalo de confianza cruza un efecto estandarizado de 0.30 a favor o en contra de la intervención. Se penalizó con 2 puntos si el intervalo cruza dichos umbrales a favor y en contra de la intervención, y con 3 si cruza el valor de 0.50 para un efecto perjudicial.
- Sesgo de publicación: evaluado mediante inspección visual del gráfico de embudo.

Por su parte, los siguientes factores pueden incrementar la puntuación, siempre que el riesgo de sesgo de los estudios individuales sea bajo: 1) Efecto observado fuerte; 2) Factores de confusión presentes que deberían influenciar el resultado en dirección opuesta a la observada; 3) Identificación de un gradiente dosis-respuesta.

La formulación y graduación de la fuerza de las recomendaciones emitidas se realizó también de acuerdo a la metodología desarrollada por el grupo GRADE [47]. Para establecer la fuerza de la recomendación con esta metodología no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia, sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención y sus riesgos y se consideran otros factores como los valores y preferencias de los pacientes, sus costes, su aplicabilidad en la población a tratar y su aceptabilidad por parte de las partes interesadas. Las recomendaciones emitidas se clasifican en dos grados: fuerte (a favor o en contra de la intervención) o débil/condicional (a favor o en contra de la intervención).

El grupo de trabajo acordó los juicios de los mencionados factores, utilizando para ello el marco de la evidencia a la decisión (marco EtD de

GRADE) para las recomendaciones desarrollado por GRADE (disponible en: <https://gradepro.org/>).

III.2. Coste-efectividad

III.2.1. Criterios de selección de estudios

Se consideró la selección de estudios que cumplieran los criterios de elegibilidad recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterios de selección (evaluaciones económicas)		
	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudios	- Evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad y minimización de costes. Se previó la inclusión de análisis coste-consecuencia y evaluaciones económicas parciales realizadas en España, dependiendo de la cantidad y calidad de las evaluaciones económicas seleccionadas.	- Evaluaciones económicas parciales foráneas.
Población	- Personas de cualquier edad con tumor cerebral maligno primario o secundario abordable quirúrgicamente (resecable) en las que es factible la RIO.	- Personas con otros tumores del sistema nervioso central. - Personas con tumores o metástasis no resecables.
Intervención	- Cirugía de resección + RIO con electrones en la cirugía de resección. - Cirugía de resección + RIO con rayos X en la cirugía de resección. - Cirugía de resección + Braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis en la cirugía de resección. Adicionalmente a lo establecido en el protocolo del informe, también se incluyó: - RIO + Tratamiento habitual (cirugía de resección + radioterapia externa con o sin quimioterapia).	- Otros tipos de braquiterapia. - Radioterapia externa.

Tabla 3. Criterios de selección (evaluaciones económicas)		
	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Comparador	- Cirugía de resección (sin RIO) + radioterapia externa adyuvante. - Comparación de diferentes tipos de RIO en la cirugía de resección. Adicionalmente a lo establecido en el protocolo del informe, también se incluyeron como comparadores: - Cirugía de resección en solitario (sin RIO). - Tratamiento habitual (cirugía de resección + radioterapia externa con o sin quimioterapia).	
Medidas de resultado	- Ratio coste-efectividad incremental (RCEI), costes de cada alternativa expresados en unidades monetarias, y beneficios de cada alternativa expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), unidades monetarias o cualquiera de las medidas de resultado citadas en el apartado de efectividad.	
Tipo de publicación	- Artículos originales publicados en revistas con revisión por pares.	- Resúmenes de congresos, editoriales, cartas al editor, artículos de opinión.
Idioma de la publicación	- Inglés o español.	- Otro idioma.
Fecha de publicación	- Sin restricción.	

III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las bases de datos consultadas y estrategia de búsqueda para evaluaciones económicas fue la misma que la búsqueda para efectividad y seguridad general descrita anteriormente. Para más información sobre las fuentes de información y la estrategia de búsqueda consultar el apartado III.1.2.

III.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de evaluaciones económicas se realizó, al igual que en la RS de estudios de efectividad, por dos revisores de forma independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a

un tercer revisor, que comprobó los criterios predefinidos en el protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

III.2.4. Evaluación de la calidad metodológica

Se previó la valoración, por dos revisoras independientes, de la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante el listado de criterios de Drummond et al. (2005) [48] y/o la Ficha de Lectura Crítica FLC 3.0 de OSTEBA (www.lecturacritica.com) [49].

III.2.5. Extracción y síntesis de datos

Se previó extraer los datos de los estudios incluidos siguiendo la metodología utilizada en la RS de estudios de efectividad (consultar apartado III.1.5.) y realizar una síntesis narrativa con tabulación de resultados.

III.3. Análisis económico

III.3.1. Análisis de costes

Los resultados de la RS realizada en este informe muestran la incertidumbre existente en torno a la efectividad clínica y seguridad de la RIO para el tratamiento de tumores y metástasis cerebrales. Por ello, en este informe se realizó una evaluación económica parcial basada en un análisis de costes, de acuerdo con el algoritmo para la realización de Evaluaciones Económicas en ETS (Anexo 2).

Los análisis se implementaron con el software Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation) y los métodos y resultados se presentan siguiendo los estándares de CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) [50].

III.3.1.1. Población y alternativas en comparación

La población diana de este análisis está compuesta por pacientes adultos con tumor cerebral primario o secundario reseccable. Expertos estimaron que, para la comunidad autónoma de Aragón, esta población es de unos 30 pacientes al año. Ante la falta de información publicada sobre el tamaño de la población diana, hemos evaluado este valor informado a

nivel regional, además de otros valores supuestos como 100 y 350 pacientes al año.

Respecto a las alternativas analizadas, se compararon los costes de dos intervenciones dirigidas a tratar a los pacientes con tumor cerebral, diferenciando entre tumores primarios o secundarios resecables.

Para la población con tumores cerebrales primarios, la estrategia evaluada comprende la adición de la RIO al tratamiento habitual (TAU), que consiste en la realización de una cirugía de resección, seguida de radioterapia externa, pudiendo también administrarse, o no, quimioterapia.

En el caso de la población con tumores cerebrales secundarios resecables, la estrategia a evaluar es la misma que la anterior, pero eliminando las sesiones de radioterapia externa tras la RIO.

Para ambas poblaciones, el comparador es el TAU (sin RIO).

III.3.1.2. Perspectiva y horizonte temporal

El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS. El horizonte temporal considera 1 año, un periodo que cubre todo el tratamiento, desde la cirugía (incluyendo o no la RIO) hasta la finalización de las sesiones de quimioterapia (si se administrasen).

III.3.1.3. Medida de resultado

Se presenta el coste incremental por paciente relativo a la administración de la RIO en la práctica clínica habitual frente al TAU.

III.3.1.4. Parámetros y fuentes de información

Solo se tuvieron en cuenta los costes no comunes a las alternativas evaluadas, ya que la consideración de los costes comunes no tendría impacto sobre el coste incremental. En el caso de la población con tumores cerebrales primarios, como ambas alternativas incluyen el TAU en su totalidad, solo se tuvo en cuenta los costes propios de la RIO. En el caso de la población con tumores cerebrales secundarios resecables, dado que la alternativa con RIO no incluye sesiones de radioterapia externa, solo se consideró el coste de estas en la alternativa consistente en el TAU y el coste de la RIO en la alternativa evaluada.

El coste por sesión de la RIO se obtuvo de la base de datos *eSalud* [51], y es el relativo a las tarifas recogidas en los boletines oficiales de las comunidades autónomas de Andalucía y Castilla y León [52,53]. Se ha

utilizado el valor medio de estos dos precios encontrados para el caso base y se ha variado en un $\pm 20\%$ de la media en un análisis de sensibilidad determinístico.

Por su parte, el coste de la radioterapia externa se refiere al valor medio de las tarifas, recogidas en boletines oficiales regionales [51], relativas a la radiocirugía estereotáxica y la arcoterapia volumétrica de intensidad modulada, que, basándonos en consultas a expertos, son los dos tipos de radioterapia externa más utilizados en el tratamiento de estos cánceres. Se asume que las tarifas expuestas se refieren al tratamiento completo de radioterapia externa y no por sesión.

Aunque los boletines oficiales son de años previos, estos siguen estando vigentes, por lo que se asume que los precios publicados en los años correspondientes a cada boletín siguen siendo los mismos en el año actual. Por tanto, los costes están expresados en euros de 2023 (sin IVA). Solo se aplica descuento a los costes que comprenden un horizonte temporal mayor a un año (equipo de RIO y mantenimiento del equipo).

Dado que la RIO se aplica actualmente en varios hospitales españoles para el tratamiento de otros cánceres, como el de mama, se asume, en el caso base, que no es necesaria la adquisición del equipo. Se haría un uso compartido del mismo, algo factible teniendo en cuenta el tamaño de la población diana anual de los pacientes con tumores cerebrales que se beneficiarían de esta tecnología. No obstante, en el análisis de sensibilidad se calculó cuál sería el coste por paciente en el caso de que se tuviera que adquirir un equipo. La información sobre el precio del equipo se refiere a un equipo basado en aceleradores de electrones dado que no se disponía de datos de costes para otro tipo de equipos en el momento de la realización del análisis. Esta fue proporcionada por la industria fabricante (S.I.T. – Sordina IORT Technologies S.p.A.).

La adquisición de un equipo requiere una inversión inicial y, por tanto, se anualizó el coste con el fin de estimar un coste distribuido en el tiempo. Para ello se utilizaron las siguientes fórmulas [48]:

Fórmula 1. Fórmula de anualización

$$E = \frac{K - \frac{S}{(1+r)^n}}{A(n,r)}$$

Fórmula 2. Factor de anualidad

$$A(n,r)=\frac{1-(1+r)^{-n}}{r}$$

Donde *S* es el valor de reventa, *n* la vida útil del equipo, *r* la tasa de interés (=3%, según las recomendaciones de López-Bastida et al. [54]), *A(n, r)* es el factor de anualidad (*n* años a una tasa de interés *r*), *K* el precio de adquisición o desembolso inicial y *E* el coste anual equivalente (Tabla 4). El coste anual equivalente se dividió por las sesiones de RIO que se harían en un año (igual a la población diana anual, al suponer que se realiza una sola sesión de RIO por paciente), para calcular el coste equivalente por paciente.

Además, la industria informó de que el equipo tiene un coste anual de mantenimiento (85 000 €/año), que se ha aplicado a partir del cuarto año (una vez la garantía ha vencido, que se asume en 3 años) y hasta el final de la vida útil de la máquina (10 años). Para calcular el coste de mantenimiento por paciente se sumaron los costes de mantenimiento anuales durante toda la vida útil del sistema (aplicando un descuento del 3% [54] y se dividió por el número de pacientes tratados (o sesiones realizadas) en el mismo periodo de tiempo (=30/100/350 pacientes (o sesiones)/año × 10 años de vida útil).

Tabla 4. Parámetros para la estimación del coste anual equivalente del equipo de RIO	
Parámetro	Equipo RIO
Valor de reventa (S)	0
Número de años (n)	10
Tasa de interés (r)	0.03
Factor de anualidad A(n,r)	8.53
Precio de adquisición (K) (€, sin IVA)	1 030 000
Coste anual equivalente (E) (€)	120 747.42
Nº de sesiones anuales (=población diana)	30/100/350
RIO: radioterapia intraoperatoria	

No se han tenido en cuenta otros costes directos sanitarios relacionados con la RIO, ya que el boletín oficial de Castilla y León especifica que el precio de la intervención corresponde al proceso completo, que incluye el tratamiento en sí, la hospitalización, las complicaciones relacionadas con el procedimiento, la medicación

durante el proceso, el personal sanitario y no sanitario, entre otros conceptos [53].

III.3.2. Análisis de impacto presupuestario

Se estimó el impacto presupuestario neto que supondría la inclusión de esta tecnología en el SNS. Se comparó el escenario actual, que comprende el TAU (cirugía de resección, seguida de radioterapia externa con o sin quimioterapia), con el escenario hipotético en el que además de dicho tratamiento se aplica la RIO durante la cirugía, para los tumores primarios, eliminándose la radioterapia externa para los tumores secundarios resecables.

Dada la incertidumbre existente en torno al tamaño de la población diana, se presentan los resultados por separado para cada población. La población se estimó a partir de los datos proporcionados por expertos para la comunidad autónoma de Aragón (ante la falta de evidencia publicada al respecto), que fijan en 30 el número de pacientes al año que pueden beneficiarse de esta tecnología. Se asumió este valor para cada población diana. Partiendo de esta información y con los datos sobre la población total (≥ 18 años) de Aragón, se calculó la incidencia anual regional y se aplicó dicho porcentaje a la población total (≥ 18 años) de cada comunidad española y a nivel nacional.

El impacto presupuestario neto anual se calculó multiplicando el coste incremental por paciente (del caso base de la evaluación económica) por la población diana estimada.

El horizonte temporal fue de 5 años y se aplicó la perspectiva del SNS. Los costes se expresaron en euros de 2023 y no se les aplicó tasas de descuento, tal y como recomiendan las guías metodológicas [54].

Se realizó un análisis de sensibilidad, en el que se evaluó el impacto en los resultados de la variación de las siguientes variables: la población diana y el coste incremental por paciente. También se evaluó cuál sería el impacto presupuestario neto en el caso de que se tuviera que adquirir un equipo en cada región española el primer año (coste del equipo (con IVA) = 1 246 300 €), teniendo en cuenta, además, el coste del mantenimiento anual (102 850 €, con IVA) a partir del cuarto año. Se asumió que toda la población diana acude a un solo hospital de referencia en cada comunidad autónoma.

III.4. Análisis de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

La evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales específicos relativos a la tecnología se incluye en las definiciones recientes de ETS [55]. El análisis de dichos dominios se realizó aplicando el algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relativos a la tecnología (Anexo 3). El algoritmo se basa en una definición del alcance teniendo en cuenta si existen incertidumbres relevantes para la toma de decisiones sobre estos aspectos y permite explorar y conceptualizar el contexto de la intervención. Se entiende por incertidumbre relevante cuando se identifican con claridad preguntas de investigación específicas para la tecnología evaluada que deberían ser respondidas para evaluar adecuadamente estos aspectos específicos relativos a las tecnologías sanitarias, teniendo en cuenta las influencias del contexto del SNS. Un enfoque pertinente para la ETS es entender el contexto como relacional, dinámico y que emerge con el tiempo en múltiples niveles diferentes del sistema más amplio, en lugar de tratarse como un entorno externo en el cual se introduce una intervención.

Para esta definición del alcance se ha realizado un proceso exploratorio hermenéutico, es decir implicando una iteración interpretativa. Este enfoque es congruente con el carácter no directivo y flexible de la definición de alcance que permite ampliar la obtención de fuentes de información a medida que se avanza en el conocimiento de la intervención a evaluar y de las preguntas de investigación iniciales [56]. En primer lugar, se ha realizado una serie de búsquedas manuales adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA [57], del marco EtD de GRADE para la toma de decisiones sobre sistemas sanitarios y salud pública y del marco *VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies* (VALIDATE) [58]. La búsqueda se llevó a cabo en Google Scholar y Pubmed, utilizando diferentes combinaciones de las palabras clave y sus derivaciones, combinando diferentes términos de la estrategia de búsqueda llevada a cabo para la parte de efectividad con los términos de búsqueda propios de los aspectos evaluados en esa sección: *ethics, acceptability, patient issues, organization, barriers, facilitators, implementation, equity, ageism, qualitative, interview*.

Se planteó una consulta con expertos de la Sociedad Española de Neurocirugía en el caso de no encontrar estudios que cumplieran con los criterios fijados en esta RS.

Respecto al apartado ambiental, siguiendo las recomendaciones sobre cuándo sería más útil y preeminente tener en cuenta las consideraciones ambientales en la ETS, la búsqueda manual se ha limitado a tres aspectos prioritarios señalados recientemente en la literatura [59]: la presencia de sustancias tóxicas asociadas a la tecnología; si la tecnología satisface los principios de gestión de residuos; y las emisiones de gases de efecto invernadero (GEI) emitidas o potencialmente reducidas por la tecnología en cualquier etapa del ciclo de vida de la tecnología (desde su fabricación y distribución hasta su uso y disposición final).

La primera etapa la búsqueda se llevó a cabo en Google Scholar y Pubmed, utilizando diferentes combinaciones de las palabras clave y sus derivaciones, combinando diferentes términos de la estrategia de búsqueda llevada a cabo para la parte de efectividad con los términos de búsqueda propios de los aspectos evaluados en esa sección: *carbon footprint, greenhouse gasses emissions, carbon emission, climate change, toxicity, waste, life-cycle assessment (LCA) of devices*. Posteriormente se realizó una búsqueda manual en dos bases de datos específicas: *The Lancet Planetary Health and Healthcare LCA*.

III.4.1. Criterios de selección de estudios

Se consideraron estudios cualitativos, estudios experimentales y cuasiexperimentales, EOs, RS y narrativas que cubriesen aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, opiniones, editoriales y cartas al director referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se previó excluir resúmenes de congresos y estudios en animales. Únicamente se previó incluir los documentos escritos en español e inglés.

III.4.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios

Las bases de datos consultadas y estrategia de búsqueda para los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales fue la misma que la búsqueda para efectividad y seguridad general descrita anteriormente. Para más información sobre las fuentes de información y

la estrategia de búsqueda consúltese el apartado III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

III.4.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales se realizó, al igual que en la RS de estudios de efectividad, por dos revisores de forma independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios predefinidos en el protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores. De forma complementaria, dos revisores/as revisaron una muestra de conveniencia de los resultados de la búsqueda para asegurar que ningún estudio sobre estos aspectos relevante fuera omitido de la selección.

III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos

Respecto a la síntesis de los hallazgos, se previó extraer los datos relativos a la identificación del artículo (autoría, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (objetivo, diseño, características de las pruebas diagnósticas, características de los/las pacientes, valoración de la calidad) y resultados del estudio relevantes para este informe basados en las categorías y dominios del Core Model 3.0 de EUnetTHA. De esta información, se preveía realizar un análisis temático de los resultados. Se planteó evaluar las limitaciones metodológicas de los estudios con escalas específicas para cada tipo de estudio: las revisiones narrativas utilizando la escala *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles* (SANRA) y los estudios cuantitativos y cualitativos con la escala *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT). Con toda esta información, se preveía realizar una síntesis narrativa con un análisis temático de los resultados.

III.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Este apartado tiene como objetivo: 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia suficiente y; 2) identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para medir de manera adecuada el efecto de una intervención y facilitar la comparación entre estudios.

En concreto, para este informe, se han buscado las necesidades de investigación y las medidas de resultado relacionadas con la RIO desde el punto de vista de los diferentes actores implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios, investigadores y gestores sanitarios). Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las siguientes fases:

III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de efectividad, seguridad, coste-efectividad y costes, y de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

III.5.2. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la base de datos *James Lind Alliance* (JLA) que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las bases de datos específicas: *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) e *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM) *Standards Sets* (Tabla 5).

La consulta a las fuentes específicas de información JLA, COMET y ICHOM se realizó utilizando los términos de búsqueda “*brain tumour*”, “*brain tumor*”, “*cerebral tumor*”, “*brain cancer*”, “*cerebral cancer*”, “*malignancy*”, “*metástasis*”, “*intraoperative radiotherapy*”, “*radiation*”.

Tabla 5. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación e identificación de medias de resultado estándares		
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda
JLA	http://www.jla.nihr.ac.uk/	21/04/2023
COMET	http://www.comet-initiative.org/	21/04/2023
ICHOM	https://www.ichom.org/	21/04/2023

III.5.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados e identificar medidas de resultados estándares, sobre la radioterapia en población con tumores o metástasis cerebrales, ya que no se encontraron estudios específicos sobre la RIO.

III.5.2.2. Criterios de selección de estudios

Para la identificación de necesidades de investigación y medidas de resultados estándares, se incluyeron estudios, tanto primarios como secundarios, que cubriesen específicamente estos aspectos referentes a la población, intervención y comparación mencionada.

Se excluyeron resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron otros idiomas.

III.5.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizados a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con una segunda revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y una breve descripción de las características de los estudios (autor principal, año, objetivo, diseño y población).

III.6. Estimación de la fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la fecha de actualización de cada informe de ETS se establece ocasionalmente y de forma individualizada a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras, que proponen una fecha razonable de forma procedimentalmente no establecida aún; y la Secretaría de RedETS, que señala el grado de necesidad/prioridad política. Este informe de RedETS propone una fecha prevista de actualización, a partir de la consideración de criterios específicos; lo que permite una aproximación transparente y reproducible. Este ejercicio es especialmente relevante cuando, haciendo uso de la terminología GRADE, las conclusiones no permiten elaborar una recomendación, por requerirse de investigación adicional (recomendación para el uso únicamente en investigación); o la recomendación propuesta no es fuerte, independientemente de que su sentido sea favorable o desfavorable.

Los criterios concretos que, en este informe, fueron utilizados por el evaluador para proponer una fecha de actualización pertinente, incluyen el ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los posibles estudios en curso. Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen: 1) los cambios en los precios de las tecnologías o en los costes operativos, a propósito de cambios organizativos mediados por las TICs o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad, como los impactos presupuestario y organizativo; 2) cambios en la situación epidemiológica, expresados por las variaciones en la prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes tanto por incrementar el número de usuarios como la utilización más intensa de los recursos sanitarios; además de 3) los posibles cambios en las indicaciones clínicas (Anexo 4).

III.7. Participación de grupos de interés

III.7.1. Participación de pacientes

La implicación de personas afectadas por la intervención a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellas. Se invitó a participar a las siguientes asociaciones y confederaciones de pacientes y familiares: Asociación Española Contra el Cáncer (AECC); Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC); Asociación de Afectados por Tumores Cerebrales en España (ASATE); y Asociación de Tumores Cerebrales (ASTUCE). Se recibieron respuestas favorables a participar por parte de GEPAC y ASTUCE. De ASATE y AECC no se obtuvo respuesta.

Finalmente, ASTUCE participó en la revisión del protocolo del informe y en la versión final del mismo.

III.7.2. Participación de profesionales sanitarios

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con el problema de salud. Se invitó a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR); Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC); Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM); Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP); Sociedad Española de Física Médica (SEFM); y Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR).

Se recibieron respuestas favorables a participar por parte de SEOR, SENEK, SERAM, SEFM y SEDAR. Por su parte, la SEOM declinó su participación y derivaron la invitación a SEOR. De SEAP no se obtuvo respuesta. Finalmente, SEOR, SENEK, SERAM, SEFM y SEDAR participaron en la revisión del protocolo del informe y/o de la versión final del informe.

III.7.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió a la industria, a través de las asociaciones empresariales que integran a las

empresas de tecnologías sanitarias (FENIN) y a las empresas: Carl Zeiss Meditec Iberia S.A.U.; S.I.T. Sordina IORT Technologies S.p.A.; Comercial Centro Médico (CCM); e IntraOp Medical, España.

Se recibió respuesta favorable a participar por parte de S.I.T. Sordina IORT Technologies S.p.A., así como de Carl Zeiss Meditec Iberia S.A.U. Del resto de empresas no se obtuvo respuesta.

Adicionalmente, durante el proceso de revisión de la versión final del informe se invitó a participar a la empresa Aplicaciones Tecnológicas S.A. por recomendación de uno de los revisores externos, quienes aceptaron participar pero no se obtuvieron comentarios al informe.

Finalmente, S.I.T. Sordina IORT Technologies S.p.A., revisaron el protocolo del informe, pero declinaron la revisión de la versión final del mismo; Carl Zeiss Meditec Iberia S.A.U. revisaron tanto el protocolo como la versión final del informe.

III.8.4. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones (Anexo 5).

IV. Resultados

La búsqueda electrónica produjo 1644 referencias, 980 tras eliminar duplicados manualmente y utilizando la aplicación Deduklick [60] (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid	1946 - 2023	15/06/2023	399
Embase	Elsevier	1972 - 2023	15/06/2023	578
CINAHL	EBSCOhost	1937 - 2023	15/06/2023	69
Cochrane	Wiley	1993 - 2023	15/06/2023	62
WOS	clarivate Analytics	1990 - 2023	15/06/2023	536
TOTAL				1644
Duplicados				664
TOTAL sin duplicados				980

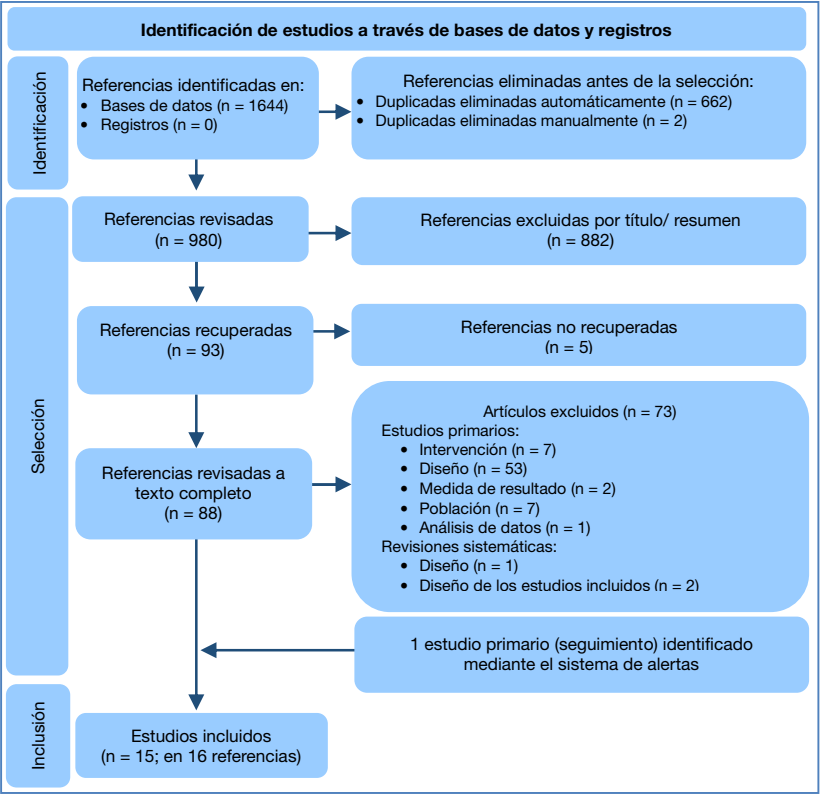
IV.1. Efectividad y seguridad

IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El proceso de selección de estudios para el apartado de efectividad y seguridad se muestra en la Figura 1.

Se seleccionaron 98 referencias por título y resumen, se revisaron 93 a texto completo y se incluyeron 15 estudios primarios. Adicionalmente, el sistema de alertas identificó el seguimiento de uno de los estudios primarios incluidos [61], por lo que, finalmente, el número de estudios incluidos fue 15 (en 16 referencias): 2 ECAs [36,62] y 13 EOs con grupo control [61,63–75]. En el Anexo 6 se presentan los estudios excluidos junto con la principal razón para su exclusión, ya que varios de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio.

Figura 1. Proceso de selección de estudios (efectividad y seguridad)



IV.1.2. Características de los estudios incluidos

En la Tabla 7 se muestran las principales características de los 15 estudios primarios incluidos. Siete de los estudios se llevaron a cabo en Japón [66–70,72,73], cinco (en seis referencias) en Alemania [61,63,64,71,74,75], uno en China [36], otro en Irán [62] y otro en Rusia [65].

Siete estudios incluyeron exclusivamente pacientes con glioblastomas [62,63,65,68,69,73]. Dos estudios incluyeron únicamente pacientes con astrocitomas de bajo grado [67,72] y un estudio incluyó específicamente pacientes con metástasis cerebral [61,64]. El resto de estudio incluyeron muestras mixtas: glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas, ependimomas y/o metástasis cerebral [36,66,70,71,74,75]. El tamaño muestral fue de 951 (rango de 12 a 140

pacientes por estudio), la edad media estuvo entre 39 y 60 años y el porcentaje de mujeres entre 24%-59.5%.

Once estudios compararon la efectividad de añadir la RIO al tratamiento habitual (TAU, del inglés *treatment as usual*) (i.e., cirugía de resección y radioterapia externa con o sin quimioterapia); dos estudios compararon la adición de la RIO a la cirugía de resección frente a la cirugía de resección en solitario y los dos estudios restantes compararon la cirugía de resección + RIO frente a cirugía de resección + radioterapia externa. Específicamente, seis estudios (en siete referencias) evaluaron la RIO con rayos X [36,61–66] y los nueve restantes evaluaron la RIO con electrones [67–75].

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Förster et al. (2020)[63], Alemania	Cohortes retrospectivas	- Glioblastoma - RIO con rayos X	- N = 23 participantes - Edad media: 60 años - Mujeres: N.I. - Localización tumor: N.I.	- RIO + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 11) - o Dosis radiación RIO: 20–40 Gy - o Dispositivo: INTRABEAM™ System - Dosis radiación externa: N.I.	- TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 12) - Dosis radiación: N.I.	Seguimiento 3 durante meses	- Tasa de recurrencia local del tumor - Tasa de recurrencia distal del tumor
Hamed et al. (2022)[64], Layer et al. (2023)[61], Alemania	Cohorte prospectiva con control histórico	- Metástasis cerebral - RIO con rayos X	- N = 210 participantes - Edad media: 64 años - Mujeres: N.I. (grupo RIO: 51%) - Localización metástasis: N.I. - Origen tumor: N.I. (grupo RIO: Pulmón (56.4%), Otros (43.6%)) - Metástasis cerebral: múltiple (43.6%); solitaria (56.4%) - Puntuación mediana en KPS: 80 (rango 60-90%)	- RIO + cirugía de resección (N = 35) - o Dosis radiación: 16-30 Gy (30 Gy promedio) - Dispositivo: INTRABEAM®600	- Cirugía de resección (N = 105) - Cirugía de resección + radioterapia externa (N = 70) - Dosis radiación: 53Gy	Seguimiento durante 30 días y al año	- Mortalidad a 30 días - Tasa de supervivencia - Tiempo de supervivencia - Progresión local del tumor - Progresión distal del tumor - Complicaciones /eventos adversos
Hara et al. (1995)[67], Japón	Cohortes retrospectivas	- Astrocitoma de bajo grado	- N = 12 participantes - Edad media: 39 años - Mujeres: 33.3%	- RIO + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa	- TAU (cirugía de resección + radioterapia	Seguimiento durante 5 años	- Tasa de supervivencia

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
		- RIO con electrones	- Tratamiento previo con cirugía de resección + radioterapia externa (47-50 Gy) + quimioterapia - Criterios aplicación RIO: KPS $\geq$ 70%; diámetro tumor recurrente de $\geq$ 6.5 cm - Localización tumor (grupo RIO): Frontal (50%); Temporal (16.7%); Parietal (33.3%) - Puntuación media preintervención en KPS: 89%	+ quimioterapia) (N = 6) - o Dosis radiación: 30$\pm$5 Gy - o Energía: 3-22 MeV - Dispositivo: N.I.	- externa + quimioterapia) (N = 3) - TAU (cirugía de resección + quimioterapia) (N = 3) - Dosis radiación: 40 Gy		- Complicaciones /eventos adversos
Krivoshapkin et al. (2021)[65], Rusia	Cohortes prospectivas	- Glioblastoma - RIO con rayos X	- N = 30 participantes - Edad media: 50.8 años - Mujeres: 46.7% - Localización tumor: Frontal (33.3%), Parietal (26.7%), Temporal (33.3%), Occipital (6.7%) - Puntuación media en KPS: 85 (rango 60-100%)	- Braquiterapia electrónica con balón intraoperatorio + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 15) - o Dosis radiación RIO: 20 Gy - o Dispositivo: Xofigo® Axxent® Electronic	- TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 15) - Dosis radiación: 60 Gy	Seguimiento después de la resección entre 2.0 y 22.5 meses Seguimiento después de la RIO entre 4.0 y 54.0 meses	- Tasa de recurrencia local del tumor - Tiempo de supervivencia general - Tiempo de supervivencia libre de progresión local - Complicaciones /eventos adversos

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
				Brachytherapy (eBx®) System - Dosis radiación externa: 60 Gy			
Li et al. (2023)[36], China	ECA	- Glioblastoma y astrocitoma anaplásico - RIO con rayos X	- N = 42 participantes: - o 33 glioblastomas; 9 astrocitomas anaplásicos - Rango edad: ≥ 50 años (59.5%); <50 años (40.5%); Edad mediana: 52 (37-81) - Mujeres: 59.5% - Localización tumor: N.I. - Recurrencia: ≥2 veces (30.1%) - Tratamiento previo: Radioterapia (50%), Quimioterapia (61.9%) - Tratamiento posterior: Cirugía (16.7%); Radioterapia (16.7%); Quimioterapia (28.6%); Inmunoterapia (14.3%) - Puntuación mediana en KPS: 70 (rango 50-90%)	- RIO + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 21) - o Dosis radiación: 30-40 Gy - Dispositivo: INTRABEAM™ System	- TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 21)	Seguimiento durante 3 años Seguimiento medio 10.7 meses	- Tiempo de supervivencia libre de progresión local - Tiempo de supervivencia general - Tasa de recurrencia local del tumor - Tasa de recurrencia distal del tumor - Complicaciones /eventos adversos
Matsuo et al.	Cohortes prospectivas	- Glioblastoma	- N = 120 participantes - Edad media: 58.5 años - Mujeres: 27.5%	- RIO + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa	- Radiocirugía estereotáctica + TAU (cirugía de	Seguimiento durante 9 meses	- Tasa de supervivencia

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
(2007)[68], Japón		- RIO con electrones	- Puntuación media en KPS: 68.8% - Localización tumor: Frontal (35%); Temporal (30%); Parietal (15%); Occipital (7.5%); Estructuras de la línea media (12.5%)	+ quimioterapia) (N = 31) - o Dosis radiación RIO: 10-25 Gy y 30±5 Gy - o Energía: N.I. - o Dispositivo: MM-22 - o Dosis radiación externa: 50-60Gy	- resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 29) - o Dispositivo radiocirugía: Mevatron KD2 - o Energía radiocirugía: 10 MV - o Dosis radiación externa: 50-60 Gy - Radiación externa de refuerzo ("Non-local boost") + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 60) - o Dosis radiación externa: 50-60 Gy		- Tiempo de supervivencia general - Tasa de recurrencia local del tumor

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Matsutani et al. (1994)[69], Japón	Cohortes prospectivas	- Glioblastoma - RIO con electrones	- N = 101 participantes - Edad media: 50.3 años - Mujeres: N.I. (grupo RIO 40%) - Localización tumor: N.I.	- RIO + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 30) - o Dosis radiación RIO: 15-30 Gy (18.3Gy promedio) - o Energía: 4-20 MeV - o Dispositivo: Shimadzu 20-MeV betatrón - o Dosis radiación externa: 58.5 Gy promedio	- TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 71) - o Dosis radiación: 61.2 Gy promedio	Seguimiento durante 3 años	- Tasa de supervivencia - Tiempo de supervivencia general - Tiempo de supervivencia libre de enfermedad - Complicaciones /eventos adversos
Meybodi et al. (2017)[62], Irán	ECA	- Glioblastoma - RIO con rayos X	- N = 56 participantes - Edad media: 56.1 años - Mujeres: 39.3% - Localización tumor: Frontal (5.4%); Temporal (21.4%); Parietal (39.3%); Parietotemporal (16.1%), Frontotemporal (17.9%) - Puntuación media en KPS: N.I.	- RIO + cirugía de resección (N = 28) - o Dosis radiación: 8.05 Gy promedio (50kv) - Dispositivo: INTRABEAM™ System	- Cirugía de resección (N = 28)	Seguimiento durante 3 meses	- Complicaciones /eventos adversos - Salud mental (criterios DSM-IV)

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Nemoto et al. (2002)[70], Japón	Cohorte prospectiva con control histórico	- Glioblastoma y astrocitoma anaplásico - RIO con electrones	- N = 64 participantes: - o 42 glioblastomas; 22 astrocitomas anaplásicos - Edad media: 59 años - Mujeres: 31.3% - Localización tumor: Frontal (37.5%); Temporal (40.6%); Parietal (12.5%); Occipital (9.4%) - Puntuación media en KPS: N.I.	- RIO + cirugía de resección + radioterapia externa (N = 32) - o Dosis radiación RIO: 12-15 Gy (15 Gy promedio) - o Energía: 10 MV - o Dispositivo: N.I. - o Dosis radiación externa: 17-72 Gy (60 Gy promedio)	- Cirugía de resección + radioterapia externa (N = 32) - o Dosis radiación: 30-84 Gy (60 Gy promedio)	Seguimiento durante 5 años	- Tiempo de supervivencia general - Tasa de supervivencia
Sakai et al. (1991)[66], Japón	Cohortes prospectivas	- Glioblastoma y astrocitoma anaplásico - RIO con rayos X	- N = 73 participantes: - o 51 glioblastomas; 22 astrocitomas anaplásicos - Edad media: 45.7 años - Mujeres: 38.4% - Localización tumor: Frontal (37%); Temporal (42.5%); Parietal (16.4%); Occipital (4.1%) - Puntuación mediana en KPS: 74.6% (rango 60-100%)	- RIO + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia) (N = 32) - o Dosis radiación RIO: 10-50 Gy (26.7 Gy promedio) - o Dispositivo: N.I. - Dosis radiación externa: 30-57 Gy (53.4 Gy promedio)	- TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia (N = 41) - Dosis radiación: 48-61 Gy (dosis meda 55.1 Gy promedio)	Seguimiento durante 5 años y medio	- Tiempo de supervivencia general - Tasa de supervivencia - Complicaciones /eventos adversos

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Schueller et al. (2005)[71], Alemania	Cohorte prospectiva con control histórico	- Glioblastoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma y ependimoma - RIO con electrones	- N = 136 participantes: - o 77 glioblastomas; 21 astrocitomas anaplásicos; 4 oligodendrogliomas; 1 ependimoma - Edad media: 55.9 años - Mujeres: 38.2% - Localización tumor: N.I. - Resecciones: 79.4% Primarias; Secundarias 20.6% - Puntuación mediana en KPS preintervención: 70%	- RIO + cirugía de resección (N = 71) - o Dosis radiación: 20-25 Gy - o Energía: 9-18 MeV - o Dispositivo: N.I.	- RIO + cirugía de resección + radioterapia externa (N = 65) - o Dosis radiación RIO: 20 Gy - o Dosis radiación externa: 60 Gy	Seguimiento durante 2 años	- Tiempo de supervivencia general - Mortalidad/Tasa de supervivencia - Complicaciones /eventos adversos
Shinoda et al. (1997)[73], Japón	Cohortes prospectivas	- Glioblastoma - RIO con electrones	- N = 30 participantes - Edad media: 53.2 años - Mujeres: 26.7% - Localización tumor: Frontal (40%); Temporal (33.3%); Parietal (10%); Occipital (6.7%); Tumor profundo (10%) - Puntuación media en KPS: 64.7%	- RIO + cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia (N = 10) - o Dosis radiación RIO: 10-15 Gy - o Energía: N.I. - o Dispositivo: N.I. (Microtrón) - o Dosis radiación externa: 51.6 Gy promedio	- Cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia (N = 20) - o Dosis radiación: 50-60 Gy (56.3 Gy promedio)	Seguimiento medio durante 2 años	- Tasa de recurrencia local del tumor - Tasa de supervivencia - Tiempo de supervivencia general

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Shinoda et al. (1998)[72], Japón	Cohortes retrospectivas	- Astrocitoma de bajo grado - RIO con electrones	- N = 33 participantes - Rango de edad media: <40 años (39%); 40-59 años (36%); >59 años (24%) - Mujeres: 24% - Localización tumor: Frontal (67%); Temporal/Parietal (21%); Ganglios basales (12%) - Puntuación media en KPS: 88%	- RIO + cirugía de resección (N = 3) - o Dosis radiación RIO: 18.3 Gy promedio - o Energía: N.I. - o Dispositivo: N.I. (Microtrón) - RIO + cirugía de resección + radioterapia externa (N = 6) - o Dosis radiación RIO: 10-15 Gy - o Dispositivo: N.I. (Microtrón) - o Dosis radiación externa: 65 Gy promedio	- Cirugía de resección (N = 7)* - Cirugía de resección + radioterapia externa (N = 17) - o Dosis radiación: 41.7 Gy promedio	Seguimiento durante 10 años	- Tiempo de supervivencia general
Wagner et al. (2000)[74], Alemania	Cohorte prospectiva con control histórico	- Glioblastoma, astrocitoma anaplásico y metástasis cerebral - RIO con electrones	- N = 46 participantes: - o 15 glioblastomas; 11 astrocitomas anaplásicos; 6 metástasis cerebral; 14 recurrentes sin especificar - Edad media: 59.6 años - Mujeres: N.I. - Localización tumor: N.I.	- RIO + cirugía de resección + radioterapia externa (N = 23) - o Dosis radiación: 40-60 Gy - o Energía: 7-18 MeV - o Dispositivo: N.I.	- Cirugía de resección + radioterapia externa (N = 23) - o Dosis radiación externa: 40-60 Gy	Seguimiento durante 1 año	- Tasa de supervivencia - Tiempo de supervivencia general - Complicaciones /eventos adversos

Tabla 7. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)

1º autor (año), país	Diseño	Población y tipo de RIO	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
			- Puntuación mediana en KPS: 70%				
Willich et al. (1997)[75], Alemania	Cohorte prospectiva con control histórico	- Glioblastoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma y metástasis cerebral - RIO con electrones	- N = 128 participantes: - o Grupo RIO: 22 glioblastomas; 14 astrocitomas grado III; 3 oligodendrogliomas grado III; 1 ependimomas grado III; 5 metástasis - Edad media: N.I. (grupo RIO: 55 años) - Mujeres: N.I. (grupo RIO: 57.8%) - Localización tumor: N.I.	- RIO + cirugía de resección + radioterapia externa (radioterapia percutánea) (N = 45) - o Dosis radiación RIO: 20Gy - o Energía: 14-18 MeV - o Dispositivo: N.I. - o Dosis radiación externa: 40-60 Gy	- Cirugía de resección + radioterapia externa (radioterapia percutánea) (N = 83) - o Dosis radiación externa: 40-60 Gy	Seguimiento durante 2 años y medio	- Tiempo de supervivencia general - Complicaciones /eventos adversos

*No se ofrece esta comparación

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; Gy: Gray (unidad de medida); KPS: *Karnofsky performance status*; MeV: Mega electronvoltio; MV: Megavoltio; N.I.: No información; RIO: Radioterapia intraoperatoria; TAU: Tratamiento habitual

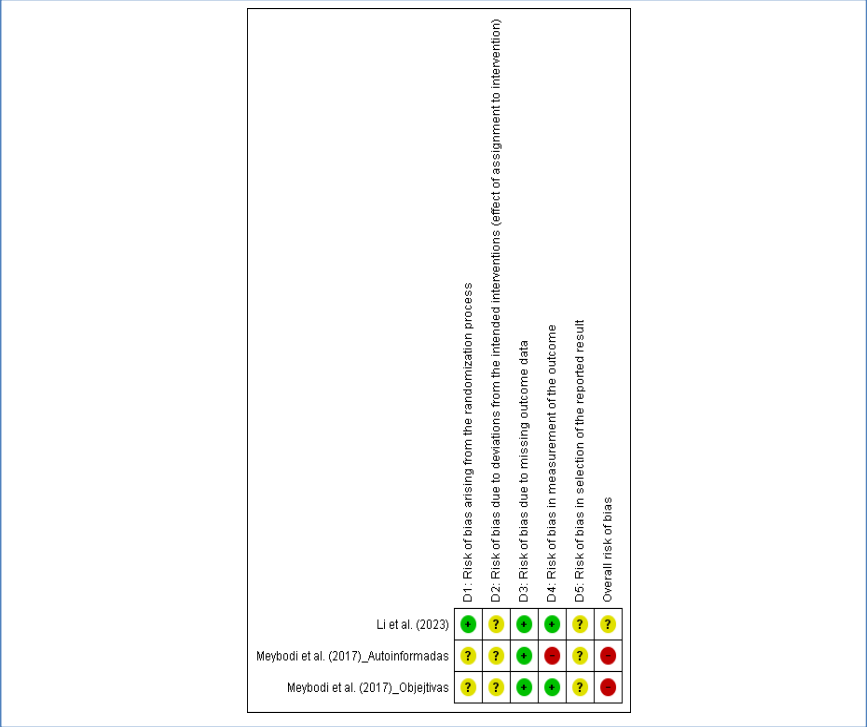
IV.1.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En el Anexo 7 se muestra la evaluación completa del riesgo de sesgo realizado a través de las escalas RoB-2 (para ECAs) y ROBINS-I (para EOs); y en la Figura 2 y Figura 3 un resumen gráfico de la misma.

El estudio de Meybodi et al. (2017) [62] tuvo una calificación de riesgo de sesgo incierto en el Dominio 1 (i.e., proceso de aleatorización), Dominio 2 (i.e., efecto de la asignación a la intervención) y Dominio 5 (i.e., selección del resultado reportado) al no ofrecer información al respecto y dado que el protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos. Atendiendo a las medidas de resultado objetivas del estudio, en el Dominio 4 (i.e., medición del resultado) se obtuvo una calificación de bajo riesgo de sesgo, dado que parece poco probable que los participantes y los evaluadores pudieran influir en los resultados. No obstante, en relación con la variable de resultado autoinformada (salud mental) es posible que los resultados se vean influidos por el conocimiento del paciente de la intervención recibida, por lo que en ese caso, el Dominio 4 fue evaluado con alto riesgo de sesgo. Dado que para la evaluación de los ECAs, la calificación de alto riesgo de sesgo en alguno de los dominios o la calificación de riesgo de sesgo incierto en tres o más dominios lleva a calificar al estudio con un alto riesgo de sesgo general [43], independientemente de la variable de resultado a la que respondiera el Dominio 4, la valoración global del riesgo de sesgo del estudio de Meybodi et al. (2017) [62] fue alto.

Por su parte, el estudio de Li et al. (2023) [36] tuvo una calificación global de riesgo de sesgo incierto al no ofrecer información sobre el proceso de aleatorización (Dominio 1) ni poder contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos en el protocolo del estudio (Dominio 5). En el resto de los dominios la calificación fue de riesgo de sesgo bajo.

Figura 2. RoB-2. ECAs



En relación con los EOs, diez de ellos tuvieron una valoración general de riesgo de sesgo serio, debido principalmente a la falta de control sobre las variables de confusión potencialmente influyentes.

En el Dominio 1 (i.e., sesgo debido a variables de confusión) cinco estudios llevaron a cabo análisis para ajustar este sesgo (*propensity score matching* e *inverse probability of treatment weighting*, respectivamente), por lo que tuvieron un riesgo de sesgo moderado [61,63–65,70,74].

En el Dominio 2 (i.e., sesgo de selección de participantes), todos los estudios obtuvieron un riesgo de sesgo bajo, excepto el de Förster et al. (2020) [63] donde se seleccionaron participantes con resultados específicos en pruebas de imagen y el estudio de Willich et al. (1997) [75] donde solo seleccionan a las personas con glioblastomas de toda la cohorte.

En relación con el Dominio 3 (i.e., sesgo en la clasificación de intervenciones) todos los estudios fueron calificados con riesgo de sesgo “bajo”. El estudio de Förster et al. (2020) [63] fue el único que obtuvo un riesgo de sesgo serio en el Dominio 4 (i.e., sesgo debido a desviaciones respecto a las intervenciones previstas), debido a que se excluyeron del

análisis a algunos pacientes del grupo de intervención por darse desviaciones en el protocolo de tratamiento; y en el Dominio 5 (i.e., sesgo debido a datos faltantes), por tener más de un 10% de pérdidas y no ofrecer información acerca de datos perdidos.

En el estudio de Hamed et al. (2022) [64] y Layer et al. (2032) [61] se compararon tanto medidas objetivas (complicaciones y mortalidad) como reportadas por el clínico (estado funcional), por lo que la evaluación del Dominio 6 (i.e., sesgo en la medición de resultados) en este caso, se corresponde con riesgo de sesgo moderado y serio, respectivamente. El resto de los estudios llevaron a cabo comparaciones entre grupos sobre medidas objetivas, por lo que, a priori, parece poco probable que los participantes/evaluadores pudieran influir en los resultados y fueron evaluados con riesgo de sesgo moderado en el Dominio 6.

De manera general, los protocolos de los estudios no parecen estar disponibles para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos, por lo que la evaluación del Dominio 7 (i.e., sesgo en la selección del resultado informado) se evaluó como moderado en todos los estudios excepto en el estudio de Willich et al. (1997) [75] ya que solo se informan de resultados para el grupo de personas con glioblastoma.

Figura 3. ROBISN-I. Estudios observacionales

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Forster et al. (2020)	-	+	+	+	?	-	-	+
Hamed et al. (2022) + Layer et al. (2023)_Objetivas	-	+	+	+	+	-	-	-
Hamed et al. (2022) + Layer et al. (2023)_Autoinformada	-	+	+	+	+	+	-	+
Hara et al. (1995)	+	+	+	+	+	-	-	+
Krivoshapkin et al. (2021)	-	+	+	+	+	-	-	-
Malsuo et al. (2007)	+	+	+	+	+	-	-	+
Matsutani et al. (1994)	+	+	+	+	+	-	-	+
Nemoto et al. (2002)	-	+	+	+	+	-	-	-
Sakai et al. (1991)	+	+	+	+	+	-	-	+
Schueller et al. (2005)	+	+	+	+	+	-	-	+
Shinoda et al. (1997)	+	+	+	+	+	-	-	+
Shinoda et al. (1998)	+	+	+	+	+	-	-	+
Wagner et al. (2000)	-	+	+	+	+	-	-	-
Willich et al. (1997)	+	+	+	+	+	-	+	+

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

+

+

+

+

+

+

+

+

IV.1.4. Efectividad

A continuación, se describen los resultados obtenidos en los estudios primarios incluidos y en el Anexo 8 se muestra un resumen de los mismos.

IV.1.4.1. RIO vs. no intervención

Un ECA con personas con glioblastoma [62] y una cohorte prospectiva de personas con metástasis cerebral [64] compararon adición de la RIO a la cirugía de resección frente a la cirugía de resección en solitario. En ambos casos se utilizó RIO con rayos X.

IV.1.4.1.1. Tasa de mortalidad a 30 días

El estudio de Hamed et al. (2022) [64], en personas con metástasis cerebral, ofreció datos sobre la tasa de mortalidad a 30 días (N = 140), no observando diferencias significativas entre el grupo que recibió la RIO frente al grupo control (6% vs. 8%, respectivamente; $p = 0.73$).

IV.1.4.1.2. Salud mental

El ECA de Meybodi et al. (2017) [62] (N = 56), en personas con glioblastomas, observó más aparición de depresión y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en el grupo que recibió la RIO frente al control (RIO: 5 pacientes con depresión mayor, 3 con depresión leve y 1 con TOC; grupo control: 2 con depresión leve), tres meses después de la intervención, evaluado a través de los criterios diagnósticos DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*). No se ofrecen contrastes intergrupo.

IV.1.4.2. RIO vs. radioterapia externa

Una cohorte retrospectiva en personas con astrocitoma de bajo grado [72] y dos cohortes prospectivas con muestras mixtas (una en personas con metástasis cerebral [61] y la otra en personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas [71]), compararon la cirugía de resección + RIO frente a cirugía de resección + radioterapia externa. Dos estudios utilizaron RIO con electrones [71,72] y el tercero RIO con rayos X [61].

IV.1.4.2.1. Tasa de supervivencia

Tasa de supervivencia a un año

El estudio de Schueller et al. (2005) [71] (N = 136) observó que la tasa de supervivencia a un año de las personas con glioblastomas tras la RIO con electrones fue del 59% (27 de 45 personas) frente al 31.3% (10 de 32 personas) del grupo control; y en el resto de gliomas la tasa de supervivencia de la RIO frente al grupo control fue del 65.4% (17 de 26 personas) vs. 71% (23 de 33 personas), respectivamente. No se ofrecen contrastes intergrupo.

Por su parte, en el estudio de Layer et al. (2023) [61], seguimiento del estudio de Hamed et al. (2022) [64], se comparó la RIO con rayos X con la radioterapia externa en personas con metástasis cerebral (N = 105), no observándose diferencias significativas en la tasa de supervivencia a un año entre el grupo que recibió la RIO frente al grupo control (61.3% vs. 68.2%; $p = 0.82$).

Tasa de supervivencia a dos años

El estudio de Schueller et al. (2005) [71] (N = 136) observó que la tasa de supervivencia a dos años de las personas con glioblastomas tras la RIO con electrones fue del 6.8% (3 de 45 personas) frente al 12.5% (4 de 32) del grupo control; y en el resto de gliomas la tasa de supervivencia de la RIO frente al grupo control fue del 26.9% (7 de 26) vs. 45.2% (15 de 33), respectivamente. No se ofrecen contrastes intergrupo.

Tasa de supervivencia libre de progresión distal

En el estudio de Layer et al. (2023) [61] (N = 105) en personas con metástasis cerebral, se observó una tasa de supervivencia mediana libre de progresión distal a un año del 73.5% (26 de 35 personas) en el grupo que recibió la RIO con rayos X. No se ofrece información del grupo control.

IV.1.4.2.2. Tiempo de supervivencia

El estudio de Layer et al. (2023) [61] (N = 105) en personas con metástasis cerebral, no encontró diferencias significativas en el tiempo de supervivencia entre el grupo que recibió la RIO con rayos X frente al grupo control (17.5 meses vs. 26 meses; $p = 0.55$).

Por otra parte, los estudios de Schueller et al. (2005) [71] y Shinoda et al. (1998) [72] evaluaron el tiempo de supervivencia tras el uso de la RIO con electrones. En el estudio de Schueller et al. (2005) [71] (N = 136) observó que el tiempo de supervivencia media en personas con glioblastomas fue de 14.2 meses en el grupo de RIO frente a 9.3 meses en el grupo de radioterapia externa. En el resto de gliomas evaluados (astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas y ependimomas) el tiempo medio de supervivencia en el grupo de RIO fue de 14.9 meses frente a 21 meses en el grupo de radioterapia externa. No obstante, ninguno de estos resultados fue significativo entre grupos ($p > 0.05$).

Por su parte, en el estudio de Shinoda et al. (1998) [72] con pacientes con astrocitoma de bajo grado (N = 20), se observó que el tiempo de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo que recibió la RIO frente al control ($p = 0.04$).

Tiempo de supervivencia libre de progresión distal

En el estudio de Layer et al. (2023) [61] (N = 105) en personas con metástasis cerebral, obtuvo una supervivencia mediana libre de progresión distal fue de 24 meses en el grupo que recibió la RIO con rayos X. No se ofrece información del grupo control.

IV.1.4.2.3. Tasa de recurrencia local (progresión local)

En el estudio de Layer et al. (2023) [61], seguimiento del estudio de Hamed et al. (2022) [64], se comparó la RIO con rayos X con la radioterapia externa en personas con metástasis cerebral (N = 105), se observó que un paciente tuvo recurrencia local a los 2.9 meses después de la RIO, provocándole deterioro clínico y finalmente, fallecimiento. No se ofrece información del grupo control.

IV.1.4.2.4. Tasa de recurrencia distal (progresión distal)

En el estudio de Layer et al. (2023) (N = 105) en personas con metástasis cerebral se observó una tasa de progresión distal del 29.4% en el grupo que recibió la RIO con rayos X. No se ofrece información del grupo control.

IV.1.4.3. RIO + TAU vs. TAU

Once estudios (n = 669), un ECA [36], ocho cohortes prospectivas [65,66,68–70,73–75] y dos cohortes retrospectivas [63,67], compararon la efectividad de añadir RIO al TAU (i.e., cirugía de resección y radioterapia externa con o sin quimioterapia) frente al TAU en solitario.

Cinco estudios aplicaron la intervención en personas con diagnóstico único de glioblastoma [63,65,68,69,73], otro en astrocitomas de bajo grado [67], tres en muestras con glioblastomas o astrocitoma anaplásico [36,66,70] y los dos restantes en muestras con diversos tipos de gliomas (glioblastomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas o metástasis cerebral) [74,75].

En el ECA y en seis EOs se utilizó la RIO con electrones [68–70,73–75] y en los cuatro estudios restantes se utilizó la RIO con rayos X [36,63,65,66].

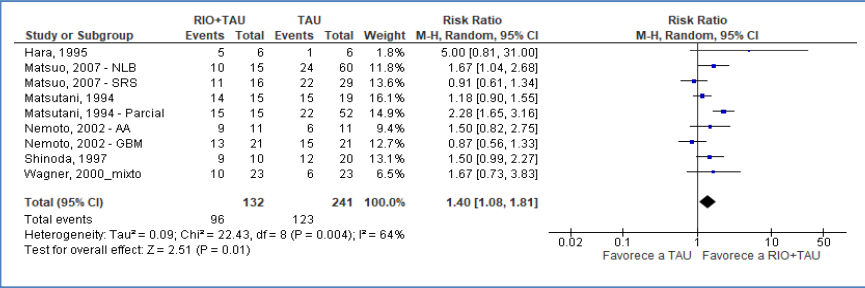
IV.1.4.3.1. Tasa de supervivencia

Tasa de supervivencia a un año

Seis EOs (nueve comparaciones) (n = 373), compararon la adición de la RIO con electrones al TAU frente a TAU en solitario y ofrecieron datos sobre la tasa de supervivencia a un año [67–70,73,74] en diferentes poblaciones: exclusivamente en astrocitomas de bajo grado [67] o glioblastomas [68,69,73] y en muestras mixtas (glioblastomas y astrocitomas anaplásicos [70] o glioblastomas, astrocitomas anaplásicos y metástasis cerebral [74]).

El MA de los seis estudios mostró una tasa de supervivencia significativamente mayor en el grupo de la RIO (RR = 1.40; IC95%: 1.08, 1.81; I² = 64%) (Figura 4).

Figura 4. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a un año



El análisis por subgrupo en relación con el tipo de TAU utilizado (con o sin quimioterapia) no resultó significativo (Anexo 9, Figura 1).

El MA realizado únicamente con personas con glioblastomas (N = 293) no resultó significativo (RR = 1.33; IC95%: 0.98, 1.80; $I^2 = 75\%$) (Anexo 9, Figura 2). En este segundo MA, el estudio de Matsutani et al. (1994) [69] con la comparación realizada entre la RIO y el TAU con resección parcial es la que más heterogeneidad aporta al MA; al excluirla la heterogeneidad deja de ser significativa y la diferencia sigue siendo no significativa (RR = 1.17; IC95%: 0.93, 1.47; $I^2 = 43\%$).

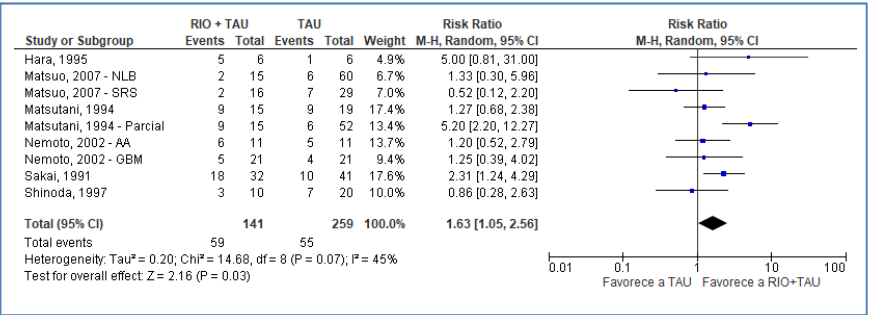
Por último, el estudio de Wagner et al. (2000) [74] no ofreció datos por separado para cada tipo de población evaluada. No obstante, en sus resultados para el grupo que recibió la RIO no se encontraron diferencias significativas entre las personas con glioblastoma y astrocitomas, aunque se observó una tendencia a que los pacientes con glioblastoma se beneficiarían más de la RIO ($p = 0.061$).

Tasa de supervivencia a dos años

Seis EOs (nueve comparaciones) (N = 400), compararon la adición de la RIO al TAU frente al TAU en solitario y ofrecieron datos sobre la tasa de supervivencia a dos años [66–70,73]. Cinco estudios utilizaron la RIO con electrones en astrocitomas de bajo grado [67], glioblastomas [68,69,73] y en glioblastomas y astrocitomas anaplásicos [70] y uno con RIO con rayos X en muestras mixtas (glioblastomas y astrocitomas anaplásicos) [66].

El MA de los seis estudios mostró una tasa de supervivencia significativamente mayor en el grupo de la RIO (RR = 1.63; IC95%: 1.05, 2.56; $I^2 = 45\%$) (Figura 5).

Figura 5. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a dos años



Debido al escaso número de estudios por comparación, no se pudo realizar análisis de subgrupos por el tipo de TAU.

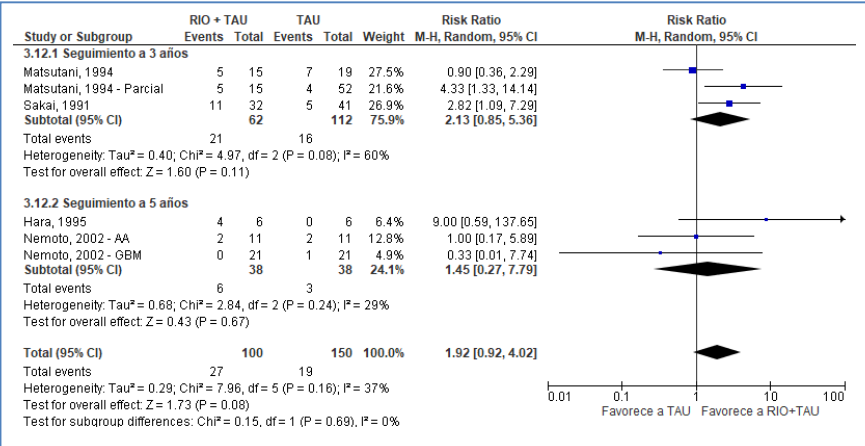
El MA realizado únicamente con personas con glioblastomas (N = 344) no resultó significativo (RR = 1.17; IC95%: 0.61, 2.25; I² = 67%) (Anexo 9, Figura 3).

Tasa de supervivencia a largo plazo (3-5 años)

Cuatro EOs (seis comparaciones) (N = 250), compararon la adición de la RIO al TAU frente al TAU en solitario y ofrecieron datos sobre la tasa de supervivencia a 3 [66,69] o 5 años [67,70]. Tres de ellos utilizaron la RIO con electrones en astrocitomas de bajo grado [67], en glioblastomas [69] y en personas tanto con glioblastomas o con astrocitomas anaplásicos [70]; y el último estudio utilizó la RIO con rayos X en personas con glioblastomas o astrocitomas anaplásicos [66].

El MA de los cuatro estudios no mostró diferencias significativas entre grupos, ni a los tres (RR = 2.13; IC95%: 0.85, 5.36; I² = 60%) ni a los cinco años (RR = 1.45; IC95%: 0.92, 4.02; I² = 29%) (Figura 6).

Figura 6. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a 3-5 años



Debido al escaso número de estudios por comparación, no se pudo realizar análisis de subgrupos por el tipo de TAU.

El MA realizado únicamente con personas con glioblastomas (N = 194) tampoco resultó significativo a largo plazo (3 – 5 años) (RR = 1.14; IC95%: 0.42, 3.12; I² = 58%) (Anexo 9, Figura 4).

IV.1.4.3.2. Tiempo de supervivencia

Un ECA [36] y ocho EOs [65,66,68–70,73–75] evaluaron el tiempo de supervivencia tras la adición de la RIO al TAU frente al TAU en solitario.

Cinco incluyeron únicamente personas con glioblastomas [65,68,69,73,75], tres incluyeron personas con glioblastomas o astrocitomas anaplásicos (con análisis por subgrupos) [36,66,70] y un estudio incluyó personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos o metástasis cerebral [74]. No ofrecieron los datos necesarios para llevar a cabo un MA.

Glioblastomas

Tres estudios evaluaron la RIO con rayos X encontrando resultados similares. En el ECA de Li et al. (2023) [36] llevaron a cabo un segundo análisis únicamente con las personas con glioblastomas (N = 33) en el que se observó que la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor para el grupo de la RIO frente al control (13.7 vs. 10.1 meses, respectivamente; $p = 0.046$).

Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Sakai et al. (1991) [66] en el análisis realizado únicamente con las personas con glioblastomas (N = 51), observando que la mediana del tiempo de supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de la RIO que en el control (22.4 vs. 15.9 meses, respectivamente; $p < 0.01$). En el estudio de Krivoschapkin et al. (2021) [65] (N = 30), en pacientes con glioblastoma, la mediana del tiempo de supervivencia global también fue significativamente mayor en el grupo que recibió la RIO frente al grupo control (11.0 vs. 8.0 meses; $p = 0.04$).

El resto de los estudios utilizaron la RIO con electrones y observaron resultados coherentes con los anteriores, aunque que no ofrecieron comparaciones estadísticas entre grupos. El estudio de Matsuo et al. (2007) (N = 120) [68], observó que la mediana del tiempo de supervivencia global para el grupo de la RIO fue mayor que el grupo control que recibió radiación externa de refuerzo (“*Non-local boost*”) (15 vs. 11 meses, respectivamente) pero inferior al grupo control que recibió radiocirugía estereotáctica (15 vs. 19 meses, respectivamente). No se ofrecen contrastes intergrupo. Por su parte, en el estudio de Shinoda et al. (1997) [73] (N = 30) se observó que la mediana del tiempo de supervivencia global para el grupo de la RIO fue mayor que el grupo control (22 vs. 15 meses, respectivamente). Del mismo modo, en el estudio de Matsutani et al. (1994) [69] (N = 101), se observó que la mediana del tiempo de

supervivencia global para el grupo de la RIO fue de 118.9 semanas frente a 42.4 y 98.14 semanas en el grupo control (radioterapia externa con resección parcial o completa, respectivamente). Por último, en el estudio de Willich et al. (1997) [75] (N = 128) se observó un aumento del tiempo de supervivencia de los pacientes con glioblastomas tratados con RIO frente al control.

El estudio de Nemoto et al. (2002) [70] fue el único en el que se observó que la mediana del tiempo de supervivencia global de las personas con glioblastoma (N = 42) que recibieron tratamiento con RIO fue inferior que la del grupo de control (13.3 vs. 14.6 meses, respectivamente).

Astrocitomas anaplásicos

En el estudio de Nemoto et al. (2002) [70] se observó que la mediana del tiempo de supervivencia global de las personas con astrocitoma anaplásico (N = 22) que recibieron tratamiento con RIO con electrones fue inferior que la del grupo de control (24.7 vs. 33.6 meses, respectivamente). No se ofrecen contrastes intergrupo.

Muestras mixtas

Dos estudios evaluaron la RIO con rayos X encontrando resultados contradictorios. En el ECA de Li et al. (2023) [36] (N = 42) en personas con glioblastomas o astrocitoma anaplásico, no se obtuvieron diferencias significativas entre la RIO y el control, aunque se observó una tendencia ($p = 0.054$) en el grupo de RIO con una mediana del tiempo de supervivencia global mayor (13.5 vs. 10.2 meses, respectivamente).

Por el contrario, en el estudio de Sakai et al. (1991) [66] (N = 73) en personas con glioblastoma o astrocitoma anaplásico, donde la mediana del tiempo de supervivencia global del grupo de la RIO fue significativamente mayor que en el grupo control (26.2 vs. 20.7 meses, respectivamente; $p < 0.01$).

Por su parte, el estudio de Wagner et al. (2000) (N = 46) [74] evaluó la RIO con electrones en personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos o metástasis cerebral se observó que la mediana del tiempo de supervivencia global del grupo de la RIO fue significativamente mayor que en el grupo control (10 vs. 6.2 meses, respectivamente; $p = 0.045$) y no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al tipo de glioma ($p > 0.05$).

Tiempo de supervivencia libre de enfermedad (sin progresión)

Un ECA [36] (RIO con rayos X) y dos EOs [69,73] (RIO con electrones) evaluaron el tiempo de supervivencia libre de enfermedad en personas con glioblastomas tras la adición de la RIO al TAU frente al TAU en solitario. No ofrecieron los datos necesarios para llevar a cabo un MA.

En el ECA de Li et al. (2023) [36] llevaron a cabo un análisis únicamente con las personas con glioblastomas (N = 33), en el que se observó que la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de la RIO con rayos X frente al grupo control (9.6 vs. 7.3 meses, respectivamente; $p < 0.018$).

Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Matsutani et al. (1994) [69] (N = 101), en el que se observó que la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad para el grupo de la RIO con electrones fue de 72.9 semanas frente a 27.1 y 75.6 semanas en los grupos control (radioterapia externa con resección parcial o completa, respectivamente). No se ofrecen contrastes intergrupo.

Por último, en el estudio de Shinoda et al. (1997) [73] (N = 30) en personas con glioblastoma, no se observaron diferencias significativas en las curvas de Kaplan-Meier para el tiempo de supervivencia libre de progresión entre el grupo que recibió la RIO con electrones y el control.

Tiempo de supervivencia libre de progresión local

Un ECA [36] y un EO [65] evaluaron el tiempo de supervivencia libre de progresión local en personas con glioblastomas o astrocitomas anaplásicos tras la adición de la RIO con rayos X al TAU frente al TAU en solitario.

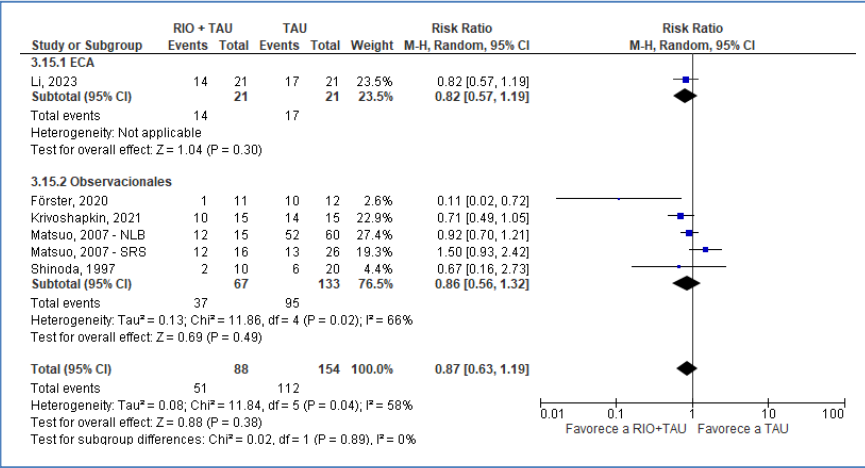
En el estudio de Krivoschapkin et al. (2021) (N = 30) [65] en personas con glioblastomas, se observó que la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión local fue significativamente mayor en el grupo que recibió la RIO frente al grupo control (8.0 vs. 6.0 meses; $p = 0.026$). Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Li et al. (2023) (N = 42) [36] en personas con glioblastomas o astrocitoma anaplásico, donde se observó que la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión local del grupo de la RIO fue significativamente mayor que en el grupo control (9.6 vs. 7.3 meses, respectivamente; $p = 0.032$).

IV.1.4.3.3. Tasa de recurrencia local (progresión local)

Cinco estudios (seis comparaciones), un ECA [36] y cuatro EOs [63,65,68,73], compararon la adición de la RIO al TAU frente al TAU en solitario y ofrecieron datos sobre recurrencia local. El ECA [36] y dos observacionales [63,65] utilizaron la RIO con rayos X y dos estudios restantes utilizaron la RIO con electrones [68,73]. El ECA incluyó tanto personas con glioblastoma como con astrocitoma anaplásico [36] y los cuatro de EOs incluyeron personas con glioblastoma [63,65,68,73].

Los resultados del ECA [36] no mostraron diferencias significativas entre grupos (RR = 0.82; IC95%: 0.57, 1.19). Resultados similares se obtuvieron en el MA de los cuatro EOs (N = 200), todos en personas con glioblastomas, que no mostró diferencias significativas entre grupos (RR = 0.86; IC95%: 0.56, 1.32; I² = 66%) (Figura 7).

Figura 7. Meta-análisis de la tasa de recurrencia local



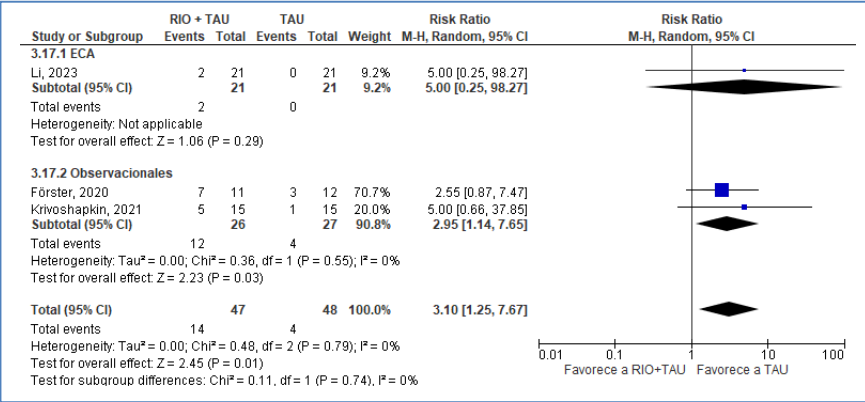
El análisis de subgrupos de los EOs por tipo de RIO no resultó significativo (p = 0.35) (Anexo 9, Figura 5).

IV.1.4.3.4. Tasa de recurrencia distal (progresión distal)

Tres estudios (N = 95), un ECA [36] y dos EOs [63,65], compararon la adición de la RIO al TAU frente al TAU en solitario y ofrecieron datos sobre recurrencia distal, todos con RIO con rayos X. El ECA [36] incluyó personas con glioblastoma o astrocitoma anaplásico y los EOs incluyeron únicamente personas con glioblastoma [63,65].

Los resultados del ECA [36] no mostraron diferencias significativas entre grupos (RR = 5.00; IC95%: 0.25, 98.27). En el MA de los dos EOs, ambos en personas con glioblastomas, mostró un riesgo significativamente mayor de aparición de recurrencia distal en el grupo intervenido con la RIO (RR = 2.95; IC95%: 1.14, 7.65; $I^2 = 0\%$) (Figura 8).

Figura 8. Meta-análisis de la tasa de recurrencia distal



Debido al escaso número de estudios por comparación, no se pudo realizar análisis de subgrupos.

IV.1.5. Seguridad

IV.1.5.1. RIO vs. no intervención

En el ECA de Meybodi et al. (2017) [62] (N = 56), que evaluó la RIO con rayos X en personas con glioblastomas, no se observaron complicaciones perioperatorias significativas entre ambos grupos.

El estudio de Hamed et al. (2022) [64] (N = 140) que evaluó la RIO con rayos X en personas con metástasis cerebral ofreció datos sobre complicaciones en el seguimiento a 30 días. En general, no se observaron diferencias significativas en la tasa de complicaciones perioperatorias entre el grupo que recibió la RIO y el control (11% vs. 18%, respectivamente; $p = 0.44$). Tampoco se observaron diferencias significativas en la tasa de aparición de condiciones adquiridas en el hospital entre la RIO y el control (3% en ambos casos).

IV.1.5.2. RIO vs. radioterapia externa

El estudio de Layer et al. (2023) [61], seguimiento del estudio de Hamed et al. (2022), se comparó la RIO con rayos X con la radioterapia externa en personas con metástasis cerebral (N = 105), observándose una tasa general de radionecrosis del 2.9% en el grupo que recibió la RIO. No se informa de los eventos adversos en el grupo control.

Por su parte, en el estudio de Schueller et al. (2005) [71] (N = 136), donde se evaluó la RIO con electrones en muestras mixtas (glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas y ependimomas), se observó que un paciente del grupo intervención murió de embolia pulmonar 2 meses después de la administración de la RIO, pero no se pudo esclarecer la vinculación de este evento con el tratamiento. No se informa de los eventos adversos en el grupo control.

IV.1.5.3. RIO + TAU vs. TAU

Siete estudios evaluaron la aparición de complicaciones relacionadas con la administración de la RIO. No obstante, en la mayoría de ellos no se ofrecen contrastes intergrupo o no se informa de los eventos adversos en el grupo control.

En relación a los estudios que administraron RIO con rayos X, en el ECA de Li et al. (2023) [36] (N = 42), en personas con glioblastomas o astrocitoma anaplásico, no se observaron diferencias significativas en trastornos del sistema nervioso, cicatrización de heridas ni pérdida de sangre intraoperatoria entre grupos ($p > 0.05$) y no se registró ningún evento adverso grave, excepto un paciente que había recibido radioterapia fraccionada convencional 6 meses antes del inicio del estudio y que falleció el noveno día de someterse a la RIO debido a un edema cerebral grave. Por su parte, en el estudio de Sakai et al. (1991) [66] (N = 73), también en personas con glioblastomas o astrocitoma anaplásico, no se observaron eventos adversos como mielosupresión o hemorragia local debido a la RIO. Sin embargo, se observó un caso de absceso subdural ocho meses después del tratamiento, posiblemente causado por la RIO. No se informa de los eventos adversos en el grupo control.

En el estudio de Krivoschapkin et al. (2021) [65] (N = 30), en personas con glioblastomas, se encontraron dos casos de radionecrosis con toxicidad moderadamente grave en el grupo que recibió la RIO y cuatro casos en el grupo control. No se ofrecen contrastes intergrupo.

Por otra parte, de los estudios que administraron RIO con electrones, en el estudio de Matsutani et al. (1994) [69], en personas con glioblastomas, se observó necrosis tardía localizada en el área de tratamiento en 10 pacientes del grupo de la RIO (33%). No se informa de los eventos adversos en el grupo control.

En el estudio de Hara et al. (1995) [67], en personas con astrocitomas de bajo grado, se observó que un paciente tuvo una lesión quística en la zona de intervención con queja de dolor de cabeza intenso 55 meses después de la RIO, que derivó en necrosis por radiación sin células neoplásicas ni deterioro mental, aunque con ligera hemiplejía. No se informa de los eventos adversos en el grupo control.

En el estudio de Wagner et al. (2000) (N = 46) [74], en personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos o metástasis cerebral, se observó que un paciente en el grupo de RIO desarrolló una infección postoperatoria. No se observó necrosis cerebral ni otros efectos secundarios a largo plazo debido a la RIO. No se informa de los eventos adversos en el grupo control.

Por último, en el estudio de Willich et al. (1997) [75] (N = 128), en glioblastomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas o metástasis cerebral, los autores concluyeron que no se observó un aumento de las complicaciones perioperatorias en el grupo que recibió la RIO frente al control (2 pacientes con infecciones, 1 con hemorragia y 1 con edema maligno tras la RIO). No se informa de los eventos adversos en el grupo control.

IV.1.6. Calidad de la evidencia de efectividad y seguridad

En la consulta sobre la importancia relativa de los desenlaces de interés llevada a cabo al grupo de trabajo, formado por profesionales sanitarios, metodólogos y representantes de asociaciones de pacientes se obtuvo un total de 11 respuestas. De acuerdo a sus resultados, se han considerado los siguientes desenlaces como críticos e importantes, para la toma de decisión (Tabla 8).

Tabla 8. Desenlaces de interés	
Críticos (puntuación 7-9)	1. Tasa de supervivencia / mortalidad 2. Tiempo de supervivencia 3. Recurrencia local 4. Tiempo de supervivencia libre de enfermedad 5. Calidad de vida relacionada con la salud
Importantes (puntuación 6-4)	1. Complicaciones perioperatorias (edema cerebral, hemiparesia, infección, hemorragia, etc.) 2. Necrosis cerebral 3. Salud mental (ansiedad, depresión, etc.) 4. Recurrencia distal
No importantes (puntuación 1-3)	

En el caso de las variables que fueron evaluadas tanto en estudios con diseño ECA como en EOs, se ha utilizado la evidencia procedente de los ECAs para llevar a cabo el perfil de evidencia, asumiendo que este diseño tiene mayor calidad metodológica. No obstante, para desarrollar el marco EtD de GRADE se han presentado los resultados obtenidos en los EOs de manera complementaria.

Se ha evaluado la calidad de la evidencia sobre aquellas medidas de resultado procedentes de estudios donde la información del grupo control estuvo disponible y, por tanto, se pudo ofrecer una comparación entre grupos. De forma general, la calidad se ha considerado muy baja para todas las variables, debido principalmente al riesgo de sesgo de los estudios individuales y alta imprecisión de los intervalos de confianza. En las tablas 9, 10 y 11 se muestra la valoración de la calidad de la evidencia, evaluada mediante el sistema GRADE, para las variables críticas, así como para las variables importantes.

Tabla 9. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO vs. No intervención)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIO + cirugía	cirugía (en solitario)	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Tasa de mortalidad (30 días) (seguimiento: media 30 días)												
1 ¹	EO	serio ^a	n.a. ^f	no es serio	serio ^b	ninguno	2/35 (5.7%)	8/105 (7.6%)	RR 0.75 (0.17 a 3.37)	19 menos por 1000 (de 63 menos a 181 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Salud mental (seguimiento: 3 meses; evaluado con: Criterios DSM-IV)												
1 ²	ECA	serio ^c	n.a. ^f	no es serio	serio ^b	ninguno	9/28 (32.1%)	2/28 (7.1%)	RR 4.50 (1.07 a 18.99)	250 más por 1000 (de 5 más a 1000 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Complicaciones (seguimiento: 3 meses)												
1 ²	ECA	serio ^e	n.a. ^f	no es serio	serio ^f	ninguno	No se observaron complicaciones perioperatorias significativas entre ambos grupos				⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Complicaciones (seguimiento: 30 días)												
1 ¹	EO	serio ^a	n.a. ^f	no es serio	serio ^b	ninguno	4/35 (11.4%)	19/105 (18.1%)	RR 0.63 (0.23 a 1.73)	67 menos por 1000 (de 139 menos a 132 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

ECA: Ensayo controlado aleatorizado; **EO:** Estudio observacional; **IC:** Intervalo de confianza; n.a.: No aplica; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones:

- Estudio observacional con control histórico con riesgo de sesgo moderado en los dominios relacionados con las variables confusoras, la medición del outcome y el reporte de resultados
- El IC95% incluye ningún efecto y daño apreciable (es decir, IC > 1,20), por lo que se reduce 1 nivel
- Alto riesgo de sesgo debido a que la medida principal es autoinformada, por lo que es posible que los resultados se vean influidos por el conocimiento de la intervención recibida. Además, dadas las características de la intervención, el personal que la realizó la intervención tampoco no pudo estar cegado a la condición de los participantes.
- Alto riesgo de sesgo debido a una calificación de riesgo incierto en varios dominios (proceso de aleatorización, efecto de la asignación a la intervención y selección del resultado reportado)
- Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (*optimal information size*), por lo que se reduce 1 nivel
- No aplica (1 solo estudio)

Referencias:

- Hamed et al. (2022). Benchmarking Safety Indicators of Surgical Treatment of Brain Metastases Combined with Intraoperative Radiotherapy: Results of Prospective Observational Study with Comparative Matched-Pair Analysis. *Cancers*.
- Meybodi et al. (2017). Psychological consideration in patients with cerebral gliomas candidates for intra-operative radiation therapy based on tumor location. *Hellenic journal of nuclear medicine*.

Tabla 10. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO vs. Radioterapia externa)												
Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIO+cirugía	Radioterapia externa + cirugía	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Tasa de supervivencia (seguimiento: 1 año)												
2 ^{1,2}	EOs	serio ^a	no es serio	no es serio ^b	serio ^c	ninguno	65/106 (61.3%)	81/135 (60.0%)	RR 1.02 (0.83 a 1.25)	12 más por 1000 (de 102 menos a 150 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de supervivencia (seguimiento: 2 años)												
1 ¹	EO	muy serio ^d	n.a. ^e	no es serio	serio ^f	ninguno	10/71 (14.1%)	19/65 (29.2%)	RR 0.48 (0.24 a 0.96)	152 menos por 1000 (de 222 menos a 12 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Tiempo de supervivencia (seguimiento: rango 1 años a 10 años)												
3 ^{1,2,3}	EOs	serio ^a	no es serio	no es serio ^f	serio ^f	ninguno	Layer et al. (2023) (N = 105; RIO con rayos X en metástasis cerebral) no observaron diferencias significativas entre grupos (RIO: 17.5 meses; Control: 26 meses; p = 0.55). Schueller et al. (2005) (N=136; RIO con electrones en glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas) no observaron diferencias significativas entre grupos (Glioblastomas: RIO: 14.2 meses; Control: 9.3 meses; p > 0.05. Resto de gliomas: RIO: 14.9 meses; Control: 21 meses; p > 0.05). Shinoda et al. (1998) (N=20; RIO con electrones en astrocitoma de bajo grado) observaron tiempo de supervivencia significativamente mayor en grupo de la RIO (p = 0.04).				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
EO: Estudio observacional; EOs: Estudio observacionales; IC: Intervalo de confianza; n.a.: No aplica; RR: Razón de riesgo												
Explicaciones:												
a. Estudios observacionales con riesgo de sesgo alto o moderado en el dominio relacionado con las variables de confusión (uno de ellos sin análisis de ajuste) y riesgo de sesgo moderado en los dominios relacionados con la medición del outcome y el reporte de resultados												

Tabla 10. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO vs. Radioterapia externa)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIO+cirugía	Radioterapia externa + cirugía	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		

b. Diferente tipo de RIO (con electrones y rayos X) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (Layer et al. (2023) incluye personas con metástasis cerebral y Schueller et al. (2005) incluye personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas)

c. El IC95% incluye ningún efecto y daño apreciable (es decir, IC > 1,20), por lo que se reduce 1 nivel.

d. Estudio observacional con alto riesgo de sesgo en el dominio relacionado con las variables de confusión (sin análisis de ajuste) y riesgo de sesgo moderado en los dominios relacionados con la medición del outcome y el reporte de resultados

e. No aplica (solo 1 estudio)

f. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (optimal information size), por lo que se reduce 1 nivel

g. Diferente tipo de RIO (con electrones y rayos X) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (Layer et al. (2023) incluye personas con metástasis cerebral, Shinoda et al. (1998) incluye personas con astrocitomas de bajo grado y Schueller et al. (2005) incluye personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas)

Referencias:

1.Schueller et al. (2005). 12 years' experience with intraoperative radiotherapy (IORT) of malignant gliomas. Strahlentherapie und Onkologie.

2.Layeret al. (2003). Outcome assessment of intraoperative radiotherapy for brain metastases: results of a prospective observational study with comparative matched-pair analysis. J Neurooncol.

3.Shinoda et al. (1998). Prognostic factors in supratentorial WHO grade II astrocytoma in adults. British journal of neurosurgery.

Tabla 11. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO+TAU vs. TAU)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIO+TAU	TAU	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Tasa de supervivencia (seguimiento: 1 año)												
6 ^{1,2,3,4,5,6,a}	EOs	serio ^b	no es serio ^c	no es serio ^d	serio ^e	ninguno	96/132 (72.7%)	123/241 (51.0%)	RR 1.40 (1.08 a 1.81)	204 más por 1000 (de 41 más a 413 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de supervivencia (seguimiento: 2 años)												
6 ^{2,3,4,5,6,7,a}	EOs	serio ^b	no es serio ^f	no es serio ^g	serio ^e	ninguno	59/141 (41.8%)	55/259 (21.2%)	RR 1.63 (1.05 a 2.56)	134 más por 1000 (de 11 más a 331 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de supervivencia (seguimiento: rango 3 años a 5 años)												
4 ^{3,4,6,7,h}	EOs	serio ^b	no es serio	no es serio ⁱ	serio ^e	ninguno	27/100 (27.0%)	19/150 (12.7%)	RR 1.92 (0.92 a 4.02)	117 más por 1000 (de 10 menos a 383 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Tiempo de supervivencia												
1 ⁸	ECA	serio ^j	n.a. ^k	no es serio	serio ^l	ninguno	Li et al. (2023) (N = 42) en personas con glioblastomas o astrocitoma anaplásico, no se obtuvieron diferencias significativas entre la RIO y el control (p > 0.05) (RIO 13.5 meses; Control 10.2 meses). En análisis solo con glioblastomas (N = 33) se observó que la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor para el grupo de la RIO frente al control (13.7 vs. 10.1 meses, respectivamente; p = 0.046).				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Recurrencia local												
1 ⁸	ECA	serio ^j	n.a. ^k	no es serio	serio ^k	ninguno	14/21 (66.7%)	17/21 (81.0%)	RR 0.82 (0.57 a 1.19)	146 menos por 1000 (de 348 menos a 154 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Tabla 11. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO+TAU vs. TAU)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIO+TAU	TAU	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Tiempo de supervivencia libre de enfermedad												
1 ^a	ECA	serio ^j	n.a. ^k	no es serio	serio ^l	ninguno	Li et al. (2023) en personas con glioblastomas (N = 33) observaron que la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de la RIO frente al grupo control (9.6 vs. 7.3 meses, respectivamente; p < 0.018).				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Calidad de vida relacionada con la salud - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Complicaciones (eventos adversos)												
1 ^a	ECA	serio ^j	n.a. ^k	no es serio	serio ^l	ninguno	Li et al. (2023) no observaron diferencias significativas en complicaciones intraoperatoria entre grupos (p > 0.05)				⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Necrosis cerebral - no reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Salud mental (ansiedad, depresión, TOC,...) - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Recurrencia distal												
1 ^a	ECA	serio ^j	n.a. ^k	no es serio	muy serio ^m	ninguno	2/21 (9.5%)	0/21 (0.0%)	RR 5.00 (0.25 a 98.27)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
ECA: Ensayo controlado aleatorizado; EOs: Estudios observacionales; RR Razón de riesgo Explicaciones: a. 6 estudios con 9 comparaciones												

Tabla 11. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE (RIO+TAU vs. TAU)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RIO+TAU	TAU	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
b. Estudios observacionales con riesgo de sesgo alto o moderado en el dominio relacionado con las variables de confusión (varios sin análisis de ajuste) y riesgo de sesgo moderado en los dominios relacionados con la medición del outcome y el reporte de resultados c. Existe heterogeneidad estadística moderada ($I^2 = 64\%$, $p = 0.004$) que se explica por el tipo de tumor: análisis de subgrupos únicamente con glioblastomas no significativo ($RR = 1.33$; IC95%: 0.98, 1.80) d. Mismo tipo de RIO (con electrones) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (en astrocitomas de bajo grado; en glioblastomas; en glioblastomas o astrocitoma anaplásico; en glioblastomas, astrocitoma, oligodendrogliomas, ependimomas o metástasis cerebral) e. El IC95% incluye ningún efecto y daño apreciable (es decir, IC > 1,20), por lo que se reduce 1 nivel f. Análisis de subgrupos únicamente con glioblastomas no significativo ($RR = 1.17$; IC95%: 0.61, 2.25) g. Distintos tipos de RIO (RIO con electrones y RIO con rayos X) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (en astrocitomas de bajo grado; en glioblastomas; en glioblastomas o astrocitoma anaplásico; en glioblastomas, astrocitoma, oligodendrogliomas, ependimomas o metástasis cerebral) h. 4 estudios con 6 comparaciones i. Distintos tipos de RIO (RIO con electrones y RIO con rayos X) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (en astrocitomas de bajo grado; en glioblastomas; en glioblastomas o astrocitoma anaplásico) j. Riesgo de sesgo general incierto (no información sobre el proceso de aleatorización ni posibilidad de contrastar con protocolo si se llevaron a cabo los análisis previstos) k. No aplica (1 estudio) l. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (optimal information size) m. El IC95% incluye ningún efecto, beneficio apreciable y daño apreciable (es decir, IC <0.80 y >1.20), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 2 niveles												
Referencias: 1.Wagner et al. (2000). Intraoperative radiotherapy in patients with high-grade glioma in comparison to conventionally treated patients - A matched-pair analysis. Onkologie. 2.Shinoda et al. (1997). Clinical trial of external beam-radiotherapy combined with daily administration of low-dose cisplatin for supratentorial glioblastoma multiforme--a pilot study. Journal of neuro-oncology. 3.Nemoto et al. (2002). Intraoperative radiation therapy (IORT) for previously untreated malignant gliomas. BMC cancer. 4.Matsutani et al. (1994). Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas. Acta neurochirurgica; 1994. 5.Matsuo et al. (2007). Stereotactic radiosurgery for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM): Comparison with intra-operative radiotherapy and evaluation of prognostic factors. Journal of Radiotherapy in Practice. 6.Hara et al. (1995). Effectiveness of intraoperative radiation therapy for recurrent supratentorial low grade glioma. Journal of neuro-oncology. 7.Sakai et al. (1991). Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. Neurologia medico-chirurgica. 8.Li et al. (2023). The Efficacy and Safety of Intraoperative Radiotherapy in the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma: A Single-Center Prospective Study. World neurosurgery.												

IV.2. Coste-efectividad

IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

La selección de estudios sobre evaluaciones económicas parte de la búsqueda bibliográfica realizada para el análisis de efectividad clínica y seguridad.

A partir de la lectura de títulos y resúmenes no se seleccionó ninguna referencia para su lectura a texto completo, por lo que finalmente ningún estudio fue incluido en la RS de evaluaciones económicas.

IV.3. Análisis económico

IV.3.1. Valores de los parámetros

Los valores de los parámetros utilizados en el análisis de costes se pueden consultar en la Tabla 12.

Tabla 12. Costes utilizados en el análisis		
Coste		Euros de 2023
Sesión de RIO		6353.5
Coste equivalente por paciente del equipo RIO		
Población anual	30	4024.91
	100	1207.47
	350	344.99
Coste de mantenimiento por paciente del equipo RIO		
Población anual	30	1663.91
	100	499.17
	350	142.62
RIO: radioterapia intraoperatoria		

IV.3.2. Análisis de costes

A partir de la información de los boletines oficiales, la inclusión de la RIO en el tratamiento habitual, para población con tumores primarios,

supondría un incremento en el coste de 6353.5 € por paciente. Si variamos el coste de la RIO en un $\pm 20\%$ de este valor, el coste incremental de la adición de la RIO se situaría entre 5082.8 € y 7624.2 € por paciente respecto al tratamiento habitual en solitario (Tabla 13).

Por su parte, el tratamiento con RIO para la población con tumores secundarios resecables, reduciría el coste por paciente en 1760.13 €, al eliminar las sesiones de radioterapia externa, que cuentan con un coste de 8113.63 € por paciente (Tabla 13). La variación del $\pm 20\%$ en el coste de la RIO supone que el coste incremental varía entre -489.43 € y -3030.83 € por paciente (ahorros).

Tabla 13. Resultados del análisis de costes (sin adquisición de equipos)	
Población con tumores cerebrales primarios	Euros de 2023
RIO (coste incremental frente a TAU)	6353.5
Población con tumores cerebrales secundarios resecables	
TAU (solo costes relativos a la radioterapia externa)	8113.63
RIO	6353.5
Coste incremental (RIO vs TAU)	-1760.13
RIO: radioterapia intraoperatoria; TAU: tratamiento habitual	

Por último, si se tuviese que adquirir un equipo para administrar la RIO, se tendría que considerar un coste adicional por paciente, que puede consultarse en la Tabla 14. Este varía en función de los potenciales usuarios de la tecnología.

Tabla 14. Resultados del análisis de costes. Coste adicional por la adquisición de equipos	
Población anual (potenciales usuarios)	Coste adicional por paciente (euros de 2023)
30	5688.83
100	1706.65
350	487.61
RIO: radioterapia intraoperatoria	

IV.3.3. Análisis de impacto presupuestario

IV.3.3.1. Población diana

La población susceptible de recibir la RIO estimada a nivel nacional y por comunidad autónoma se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15. Población diana a nivel nacional y por comunidad autónoma para el periodo 2023-2027					
Población diana para Aragón (porcentaje respecto a población total de 2023)					0,000027
	2023	2024	2025	2026	2027
Total nacional	1 082.25	1 094.42	1 106.90	1 119.39	1 132.12
Andalucía	191.24	193.09	195.02	196.90	198.82
Aragón	30.00	30.18	30.37	30.58	30.81
Asturias	23.83	23.79	23.76	23.73	23.72
Illes Balears	28.24	28.87	29.53	30.19	30.86
Canarias	53.06	54.04	55.02	55.98	56.92
Cantabria	13.55	13.63	13.71	13.78	13.87
Castilla y León	55.54	55.53	55.52	55.53	55.57
Castilla-La Mancha	46.23	46.56	46.91	47.28	47.68
Cataluña	174.05	176.69	179.38	182.04	184.73
Comunidad Valenciana	115.85	117.51	119.21	120.92	122.65
Extremadura	24.06	24.06	24.06	24.06	24.07
Galicia	63.26	63.42	63.58	63.75	63.95
Madrid	154.27	156.93	159.62	162.33	165.04
Región de Murcia	33.73	34.26	34.81	35.36	35.91
C. Foral de Navarra	14.86	15.03	15.20	15.37	15.56
País Vasco	49.89	50.17	50.46	50.75	51.05
La Rioja	7.20	7.26	7.32	7.39	7.46
Ceuta	1.74	1.74	1.74	1.75	1.75
Melilla	1.67	1.68	1.69	1.70	1.71

V.3.3.2. Impacto presupuestario neto

A través del análisis del impacto presupuestario se estimó el impacto neto que supone la inclusión de la RIO a la práctica clínica habitual a nivel nacional y para cada comunidad autónoma.

En la Tabla 16 se puede consultar las estimaciones sobre el impacto presupuestario neto para el caso base y para cada población analizada. El uso de la RIO en la población diana con tumores cerebrales primarios supondría 35.2 millones de euros adicionales, respecto al escenario actual (sin RIO), para el SNS. Mientras, para la población con tumores cerebrales secundarios resecables, el impacto neto sería de -9.7 millones de euros.

Tabla 16. Resultados del impacto presupuestario neto a 5 años a nivel nacional y por CCAA. Caso base (coste incremental = 6353.5 € por paciente)

	Población con tumores cerebrales primarios	Población con tumores cerebrales secundarios resecables
Total nacional	35 167 120.58 €	-9 742 457.53 €
Andalucía	6 195 145.51 €	-1 716 260.56 €
Aragón	965 352.16 €	-267 434.53 €
Asturias	754 896.83 €	-209 131.43 €
Islas Baleares	938 392.40 €	-259 965.78 €
Canarias	1 747 335.17 €	-484 069.73 €
Cantabria	435 464.46 €	-120 638.08 €
Castilla y León	1 764 319.80 €	-488 775.04 €
Castilla-La Mancha	1 490 871.78 €	-413 020.88 €
Cataluña	5 698 357.69 €	-1 578 633.87 €
Comunidad Valenciana	3 787 547.17 €	-1 049 276.05 €
Extremadura	764 338.03 €	-211 746.96 €
Galicia	2 020 160.60 €	-559 651.42 €
Madrid	5 071 281.33 €	-1 404 912.95 €
Región de Murcia	1 105 909.89 €	-306 373.68 €
Comunidad Foral de Navarra	483 011.45 €	-133 810.18 €
País Vasco	1 603 079.94 €	-444 106.25 €
La Rioja	232 698.56 €	-64 465.21 €

Tabla 16. Resultados del impacto presupuestario neto a 5 años a nivel nacional y por CCAA. Caso base (coste incremental = 6353.5 € por paciente)		
	Población con tumores cerebrales primarios	Población con tumores cerebrales secundarios resecables
Ceuta	55 382.76 €	-15 342.86 €
Melilla	53 575.05 €	-14 842.07 €

En cuanto al impacto presupuestario neto por comunidad autónoma (Tabla 16) la RIO tendrá un mayor impacto para los servicios de salud en aquellas regiones donde existe una mayor población susceptible de recibir esta tecnología (Andalucía, Cataluña y Madrid), si suponemos la misma incidencia y mismos precios para todo el territorio nacional. Estos valores podrían estar infravalorados en las regiones que presenten costes unitarios superiores o incidencias inferiores a los utilizados en este análisis, o sobrevalorados en los casos contrarios.

El análisis de sensibilidad muestra cómo varía el impacto presupuestario neto de la RIO cuando cambian los dos parámetros clave de este análisis: la población diana y el coste incremental por paciente de la RIO (Tabla 17).

Tabla 17. Resultados del impacto presupuestario neto a 5 años a nivel nacional. Análisis de sensibilidad		
Parámetro	Población con tumores cerebrales primarios	Población con tumores cerebrales secundarios resecables
Caso base*	35 167 120.58	-9 742 457.53
<u>Población diana:</u>		
3874.55 [Supuesto, -30%]	24 616 984.41	-6 819 720.27
7195.60 [Supuesto, +30%]	45 717 256.76	-12 665 194.80
<u>Coste incremental por paciente:</u>		
TCP: 5082.80€ [Supuesto, -20%] TCS: -1408.10€ [Supuesto, -20%]	28 133 696.46	-7 793 966.03
TCP: 7624.20€ [Supuesto, +20%] TCS: -2112.16€ [Supuesto, +20%]	42 200 544.70	-11 690 949.04
<u>Se adquiere 1 equipo de RIO por región**</u>		
Año 1	30 555 796.37	21 774 793.49

Tabla 17. Resultados del impacto presupuestario neto a 5 años a nivel nacional. Análisis de sensibilidad		
Parámetro	Población con tumores cerebrales primarios	Población con tumores cerebrales secundarios resecables
Año 2	6 953 373.91	-1 926 314.95
Año 3	7 032 694.69	-1 948 289.43
Año 4	9 066 205.83	-16 125.10
Año 5	9 147 049.78	-38 521.55
Total 5 años	62 755 120.58	17 845 542.47
RIO: radioterapia intraoperatoria; TCP: tumores cerebrales primarios; TCS: tumores cerebrales secundarios resecables * Valores del caso base: coste incremental = 6353.5 € (TCP) y -1760.13 € (TCS) por paciente; población diana = 5535.08 pacientes ** En este escenario también se consideraron los costes anuales de mantenimiento a partir del cuarto año.		

Si se supone que cada comunidad autónoma tiene que adquirir un equipo de RIO para poder cubrir la demanda de la población diana respectiva, el impacto presupuestario neto, a nivel nacional, aumentaría hasta los 62.8 millones de euros, para población con tumores cerebrales primarios, y a 17,8 millones de euros, para población con tumores cerebrales secundarios resecables (Tabla 17). El incremento principal se concentra en el año 1 debido a la inversión en equipos de RIO. Asimismo, el mayor impacto en los años 4 y 5 se deriva de los costes anuales de mantenimiento que comienzan a hacerse efectivos a partir del cuarto año.

IV. 4. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

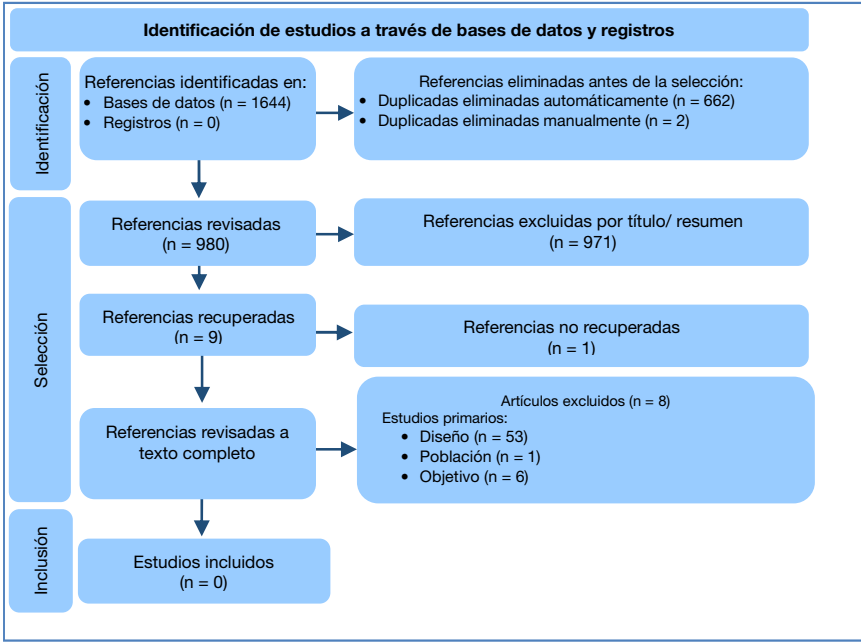
IV.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La selección de estudios sobre aspectos éticos, legales, organizativos y sociales partió de la RS realizada para el análisis de efectividad clínica y seguridad.

El proceso de selección de estudios para el apartado de aspectos éticos, legales, organizativos y sociales se muestra en la Figura 9. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron ocho referencias para su lectura a texto completo, finalmente ningún estudio cumplió criterios para ser incluido en la RS de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales sobre la tecnología evaluada. En el

Anexo 6 se presentan los estudios excluidos junto con la principal razón para su exclusión, ya que varios de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio.

Figura 9. Proceso de selección de estudios (aspectos éticos, legales, organizacionales y sociales)



Respecto a los aspectos ambientales, la búsqueda manual de alcance se llevó a cabo entre el 4/04/2023 y el 10/04/2023 y posteriormente se amplió hasta el 20/11/2023. En esta consulta en las bases de datos electrónicas y webs no se identificó ningún artículo potencialmente relevante para ser analizado en detalle a texto completo. Se solicitó a la industria información ambiental del producto comercializado. La misma respondió que no dispone de información relacionada con la declaración ambiental del producto, pero sí aportó información sobre disposición final del producto y sobre los materiales de fabricación, que se detalla en el Anexo 10.

IV.4.2. Consulta realizada a expertos

La consulta realizada con expertos (Anexo 11) sobre los diferentes tipos de RIO en tumores y metástasis cerebrales ha permitido extraer la siguiente información:

- Las ventajas de la incorporación de esta tecnología incluyen, la posibilidad de acceder a un tratamiento inmediato durante la cirugía, recibir dosis localizadas (incluso aplicable en áreas de progresión tumoral), reducir la toxicidad, además permite reducir las visitas hospitalarias. Como desventaja se comenta que requiere equipamiento específico y adaptación del quirófano.
- Experiencia positiva durante el procedimiento con mínimas complicaciones y resultados comparables o mejores en términos de recidivas en comparación con la radioterapia externa, con alargamiento razonable de 30-45 minutos. Los pacientes pueden experimentar una mínima molestia adicional, o posibles complicaciones post-tratamiento tratables como edema y radionecrosis.
- Respecto a la anestesia, se ha mencionado la necesidad de una monitorización continua, a pesar de que el anestesista deba permanecer fuera del quirófano durante el tratamiento. La presencia de una ventana en el quirófano puede facilitar la visualización de los monitores desde el exterior, asegurando una supervisión constante de los parámetros anestésicos. Esta monitorización en tiempo real es fundamental para garantizar la seguridad del paciente y permitir intervenciones inmediatas en caso de variaciones en los signos vitales.
- Entre los profesionales es frecuente encontrar actitudes favorables y adaptativas hacia la RIO a pesar del aumento en la carga de trabajo para algunos especialistas. Se destaca la necesidad de la coordinación interdisciplinaria.
- Se destacan algunos inconvenientes para su implementación, relacionados con problemas de programación quirúrgica y problemas organizativos, disponibilidad de equipos y quirófanos adecuados. Por lo que se considera necesario la coordinación entre especialidades y cambios logísticos en programación.
- En relación a los retos de tipo organizativo, es esencial destacar las complicaciones que pueden recaer en todo el equipo de profesionales que participa en el procedimiento. Las prolongaciones del tiempo de cirugía más allá de la jornada habitual pueden generar inconvenientes significativos, ya que

pueden interferir con las agendas y responsabilidades de otros miembros del equipo médico, como neurocirujanos, neuroanestesiólogos, enfermeras y otro personal de apoyo.

- Otros aspectos mencionados que pueden afectar su factibilidad son las barreras logísticas y organizativas, como inversión en equipos, necesidad de quirófanos especiales y una programación ajustada.
- La falta de evidencia del uso de la RIO en algunos casos plantea dilemas éticos, especialmente en centros sin protocolos clínicos bien definidos. Existe el riesgo de inequidad en el acceso a la tecnología, ya que actualmente solo está disponible en centros especializados. Son esenciales cambios organizativos para una implementación exitosa, lo cual requiere una adecuada adaptación de los recursos y la estructura hospitalaria.

Adicionalmente, durante el proceso de revisión externa del informe (enero de 2024) la SEFM realizó una encuesta breve con el objetivo de obtener una estimación aproximada sobre la adopción de la RIO en España en centros sanitarios, encontrando que, al menos, 15 hospitales disponen de entre 1 – 2 aparatos de RIO dirigidos a tratar diferentes patologías (principalmente cáncer de mama, de pulmón, de páncreas, del aparato digestivo, cánceres ginecológicos, sarcomas y cánceres cerebrales). Es importante tener en cuenta que estos datos son aproximados y se proporcionan como referencia, siendo posible que falten algunos centros por mencionar.

IV.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

A continuación, se enumeran las diferentes necesidades de investigación y conjuntos de medidas de resultado estándares identificadas a través de las diferentes fuentes de información consultadas. Las necesidades están clasificadas según su temática y fuente de información.

IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe

V.5.1.1. Relacionadas con el diseño de los estudios

Se necesita la implementación de estudios que apliquen un diseño prospectivo (p.e., ECA) en muestras homogéneas en el que se tenga en cuenta factores de confusión clave entre los grupos y se pueda asegurar el cegamiento de los evaluadores, así como la adopción de estrategias planificadas para minimizar las pérdidas de datos durante el seguimiento. Además, los estudios futuros deberían incorporar un período de seguimiento amplio, al menos de cinco años (tiempo a partir del cual se considera superviviente de cáncer) y se lleven a cabo evaluaciones intermedias a lo largo del seguimiento para conocer con mayor precisión la evolución temporal de las variables de resultado.

V.5.1.2. Relacionadas con la comparación de las diferentes tecnologías

Los estudios futuros deberían utilizar comparadores que se asemejen lo máximo posible al contexto de aplicación de la RIO y pautas de tratamiento específicas según los perfiles clínicos de la muestra.

V.5.1.3. Relacionadas con las medidas de resultado de efectividad

Los estudios futuros deberían incorporar sistemáticamente medidas de resultados relacionadas con la supervivencia y con las tasas de recidivas, así como las relativas a la calidad de vida relacionada con la salud, tanto en el grupo donde se aplica la RIO como en el control, para poder realizar comparaciones apropiadas.

V.5.1.4. Relacionadas con las medidas de resultado de seguridad

Los estudios futuros deberían explorar sistemáticamente las complicaciones y eventos adversos relacionados con la RIO para compararlas con la atención habitual, por ejemplo, la radionecrosis. Es imprescindible que también se realicen medidas de resultado de seguridad en el grupo control.

IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación

No se encontraron estudios específicos sobre las necesidades de investigación y medidas de resultado relacionadas con la RIO en las diferentes fuentes de información consultadas. No obstante, se identificó un estudio sobre las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares en la evaluación de los efectos físicos y cognitivos a largo plazo, que se describen a continuación. Las principales características del estudio identificado se muestran en el Anexo 12.

En la base de datos de JLA se identificó un listado con 10 preguntas priorizadas por pacientes y profesionales de la salud, que recoge las necesidades de investigación en el área de la neurooncología [76]. De este listado se ha extraído una única pregunta que tenía relación con el objetivo de este informe, la pregunta 7, que plantea identificar cuáles son los efectos físicos y cognitivos a largo plazo de la cirugía y/o la radioterapia cuando se trata a personas con un tumor cerebral o de médula espinal.

IV.5.3. Medidas de resultados estándares

No se identificaron publicaciones relacionadas con la población de interés y medida de resultado principal de este informe en ninguna de las bases específicas, COMET e ICHOM.

IV.6. Estudios en marcha

La Tabla 18 muestra los estudios en marcha identificados en <https://clinicaltrials.gov/>. Se han identificado nueve estudios (un ECA y ocho ensayos no controlados) que evalúan la efectividad y/o seguridad de la RIO en personas con tumores o metástasis cerebrales.

Tabla 18. Estudios en marcha				
Título	Código	Estado reclutamiento	Diseño	Fecha estimada de finalización
Study of Intraoperative Radiotherapy for Patients With large brain Metastases Treated with Neurosurgical Resection	NCT04040400	Finalizado	EnC	2021
Focal Intraoperative Radiotherapy of	NCT03789149	Finalizado	EnC	2022

Tabla 18. Estudios en marcha				
Título	Código	Estado reclutamiento	Diseño	Fecha estimada de finalización
Brain Metastases				
Recurrent GBM With Maximal Neurosurgical Removal and Treatment With IORT	NCT04763031	Finalizado	EnC	2023
Intraoperative Radiotherapy After the Resection of Brain Metastases	NCT03226483	Activo	EnC	2023
IORT After Surgical Resection of Brain Metastases	NCT05084092	Activo	EnC	2024
Intraoperative Radiotherapy in Patients with Brain Metastases	NCT04847284	Activo	EnC	2024
Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme	NCT02685605	Activo	ECA	2024
Recurrent GBM Treated With Neurosurgical Resection and IORT Using the Xofig Axxent eBx System and Bevacizumab	NCT04681677	Activo	EnC	2027
Radiation Therapy in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery to Remove a metastatic Brain Tumor	NCT00107367	Desconocido	EnC	n.i.
ECA = Ensayo Controlado Aleatorizado; EnC = Ensayo No Controlado; n.i. = No información				

V. Discusión

V.1. Efectividad y seguridad

La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la RIO evaluada en el presente informe se basa en los resultados de 2 ECAs y 13 EOs con grupo control.

La calidad de la evidencia sobre las variables de resultado finales ha sido clasificada como muy baja, debido principalmente al diseño y riesgo de sesgo de los estudios individuales, los pequeños tamaños muestrales y la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas, con una infrarrepresentación de las metástasis cerebrales, por lo que los resultados se refieren casi en su totalidad a tumores primarios.

En todos los estudios incluidos la RIO ha sido aplicada junto con la cirugía de resección y se han realizado tres comparaciones: 1) Adición de la RIO a la cirugía de resección; 2) RIO vs. radioterapia externa; y 3) Adición de la RIO al tratamiento habitual (TAU), entendido éste como cirugía de resección + radioterapia externa con o sin quimioterapia. En las dos primeras comparaciones los datos disponibles son muy escasos.

Por su parte, en la comparación que evaluó la adición de la RIO al TAU, el resultado de los MA realizados sobre la tasa de supervivencia al año y a los dos años fue significativamente favorable a la RIO (40% y 63% de incremento relativo, respectivamente), cuando se consideran conjuntamente todos los tipos de tumor, no así cuando se analizan solamente los glioblastomas. A los 3 y 5 años, las estimaciones puntuales siguen siendo favorables, pero las diferencias no resultan significativas. En cuanto al tiempo de supervivencia, los estudios mostraron de forma bastante consistente una superioridad de la RIO (aunque varios no realizaron contrastes estadísticos), con diferencias de medianas entre 3-7 meses. Lo mismo puede decirse del tiempo de supervivencia libre de enfermedad, aunque en este caso se trata solo de tres estudios. Por último, en relación con las tasas de recurrencia local y distal, los resultados observados en el ECA y en los EOs son coherentes al no evidenciar diferencias significativas entre grupos [36,63,65,68,73]. En el caso de la recurrencia distal, el ECA no obtuvo diferencias significativas, mientras que el MA de dos EO muestra un riesgo significativamente mayor de aparición de recurrencia distal en el grupo intervenido con la RIO [63,65].

En relación con la seguridad de esta tecnología, hubo un fallecimiento en el ECA incluido, por edema cerebral nueve días después

de la RIO, pero no se registraron otros eventos graves. Cuatro estudios con datos de seguridad son antiguos, anteriores a 2001, y el estudio restante observó dos casos de radionecrosis en el grupo de RIO frente a cuatro en el control.

En resumen, la evidencia disponible es de baja calidad, basada en un solo ECA con muestra pequeña y EOs también pequeños y en su mayoría antiguos, lo cual añade mayor incertidumbre a las conclusiones, teniendo en cuenta la evolución tecnológica y médica, no solo respecto a la aplicación de la RIO sino del tratamiento del cáncer en general. Además, los estudios son heterogéneos en cuanto a los seguimientos y tipo de tumores incluidos. Otros factores como el estado neurológico inicial de la persona, si presentaba recurrencia del tumor o el tipo de tratamiento adyuvante, entre otros, no han sido medidos sistemáticamente en los estudios para controlar su posible efecto moderador. Por tanto, aunque los resultados disponibles sugieren un balance riesgo/beneficio positivo de la adición de la RIO a la práctica habitual, la baja calidad de la evidencia no permite establecer conclusiones sólidas acerca de su efectividad y seguridad. Se requiere de nuevos estudios aleatorizados de buena calidad.

V.2. Coste-efectividad y análisis económico

La RS realizada en este informe no identificó ningún estudio que evaluara el coste-efectividad de la RIO y que cumpliera los criterios de inclusión establecidos.

Respecto al análisis económico de este informe, se ha realizado una evaluación económica parcial basada en un análisis de costes, debido a la incertidumbre existente respecto a la efectividad clínica de la RIO en pacientes con tumores cerebrales primarios o secundarios resecables. Los resultados del análisis, que se obtienen desde la perspectiva del SNS, muestran que la inclusión de la RIO al tratamiento habitual (cirugía de resección, seguida de radioterapia externa con o sin quimioterapia) supondría un aumento del coste de 6353.5 € por paciente respecto al tratamiento habitual en solitario, en población con tumores primarios, y una reducción del coste por paciente de 1760.13 en población con tumores secundarios, al eliminarse el tratamiento con radioterapia externa en esta población por la administración de la RIO. A este coste incremental se le tendría que sumar un coste adicional de entre 487.61 € y 5688.83 € por paciente. Este último coste varía en función del número de usuarios del equipo al año.

Respecto al impacto presupuestario, suponiendo una población de 5535 pacientes, para cada población diana (tumores cerebrales primarios o secundarios resecables) susceptibles de beneficiarse de la RIO, se estima que la inclusión de esta tecnología en la práctica clínica tendría un impacto neto, a cinco años, de 35.2 millones de euros o de -9.7 millones de euros, respectivamente, a nivel nacional. La adquisición de un equipo de RIO por región aumentaría el impacto presupuestario hasta los 62.8 o 17.8 millones de euros, respectivamente.

V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales de pacientes y ambientales

La valoración de los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales se realizó con base en una consulta con dos expertos con experiencia en la tecnología evaluada. En esta consulta se obtuvo información contextual sobre el posible impacto en la equidad en el acceso a la tecnología, así como la factibilidad y la aceptabilidad de la implementación de la tecnología. Esta consulta, se realizó posteriormente a la búsqueda sistemática, en la cual no pudo identificarse ningún estudio que abordase estos aspectos.

En la consulta con expertos se destacaron varios puntos clave en relación con la RIO. Se han comentado como ventajas, el hecho que permite un tratamiento inmediato durante la cirugía, aplicando dosis localizadas incluso en áreas de progresión tumoral, y disminuyendo la toxicidad, lo que puede reducir las visitas hospitalarias. Sin embargo, se señala que la necesidad de equipamiento específico y adaptación quirúrgica son desafíos que se deben considerar. Los expertos comentaron, que, de acuerdo a unos primeros resultados obtenidos, en los pacientes se observa una experiencia positiva con mínimas complicaciones y tasas de recidiva comparables o mejores en comparación con la radioterapia externa, aunque con un alargamiento del procedimiento de 30 a 45 minutos. Aunque se destaca una actitud favorable hacia la RIO entre los profesionales, hay preocupación por la carga de trabajo adicional y se enfatiza la necesidad de coordinación interdisciplinaria. Los expertos consultados consideran que la implementación de la RIO enfrenta obstáculos relacionados con aspectos organizativos como la programación quirúrgica, la disponibilidad de equipos y quirófanos adecuados, de ahí la importancia de la coordinación entre especialidades y cambios logísticos en la programación hospitalaria.

En cuanto a la anestesia durante la RIO, se ha mencionado la necesidad de una monitorización continua, a pesar de que el anestesista deba permanecer fuera del quirófano durante el tratamiento. La presencia de una ventana en el quirófano puede facilitar la visualización de los monitores desde el exterior, asegurando una supervisión constante de los parámetros anestésicos. Esta monitorización en tiempo real es fundamental para garantizar la seguridad del paciente y permitir intervenciones inmediatas en caso de variaciones en los signos vitales.

Se mencionan otras barreras como la inversión en equipos y la necesidad de quirófanos especializados, lo que plantea dilemas éticos en centros sin protocolos clínicos bien definidos, lo que puede generar inequidad en el acceso a esta tecnología.

Respecto a la dimensión ambiental, no se han encontrado ninguna evidencia para realizar una evaluación en este ámbito. En general, la intensidad de recursos utilizados en los servicios de salud se relaciona con el incremento de emisiones de carbono. Si bien la RIO puede mejorar los resultados en salud, el uso de esta tecnología genera paralelamente un impacto ambiental debido a las emisiones asociadas con el uso de energía de los aceleradores lineales portátiles, la toxicidad de la radiación con electrones, de los rayos X y de la braquiterapia intraoperatoria de alta dosis. El uso de estos recursos debería ser considerado adecuadamente, tanto en la evaluación económica como en la socio-ambiental. También debe ser considerado los costes relacionados con la disposición final del producto.

V.4. Fortalezas y limitaciones

La principal limitación metodológica de la RS llevada a cabo en este informe, además de las ya comentadas de los estudios primarios incluidos, es la posibilidad de que no se hayan incluido en el análisis estudios relevantes como resultado de su no publicación, porque lo estén en una lengua distinta del inglés o español o por haberse publicado en revistas no indexadas. Pese a que la búsqueda en las diferentes bases de datos electrónicas se complementó con la búsqueda manual de referencias a partir de los estudios incluidos en el informe, así como mediante la consulta a los agentes implicados, no se realizó una búsqueda formal en bases de datos de literatura gris.

En relación con la elaboración del marco EtD de GRADE y la formulación de las recomendaciones de este informe, se contó con la participación de profesionales sanitarios y metodólogos expertos en las diferentes áreas del informe. Sin embargo, aunque se invitaron a

participar a representantes de pacientes como miembros del panel, no se consiguió su participación en esta fase del informe.

Además de la RS de la literatura elaborada en este informe, se ha desarrollado una evaluación económica parcial, basada en un análisis de costes, para España. No se ha podido realizar una evaluación económica completa, comparando costes y efectos, debido a que la evidencia sobre efectividad clínica de la RIO frente a otros comparadores presenta una alta incertidumbre.

Respecto a los costes incluidos en el análisis, solo se ha tenido en cuenta el coste de la RIO reflejado en los dos boletines oficiales a nivel regional, identificados en la base de datos eSalud [51]. A partir de la información del boletín de Castilla y León [53], asumimos que otros costes clave relativos a la RIO, como pueden ser los relacionados con el personal sanitario, las complicaciones y hospitalizaciones derivadas de dicha intervención, la medicación necesaria, etc., ya están incluidos en el valor del precio público establecido en los boletines. De no ser así, el coste incremental por paciente estimado estaría infravalorado. Además, ha sido imposible estimar los costes para las distintas técnicas de RIO, ya que solo se han identificado los dos boletines anteriormente comentados, en los que no se especifica el tipo de técnica. Tampoco se ha podido identificar el coste de la instalación de sobrecristales plomados en el quirófano. No obstante, como se parte de que esta técnica ya se aplica para otros cánceres, estos no conllevarían un coste adicional.

Además, el escenario del análisis de costes donde se consideró necesario adquirir un equipo de RIO está determinado por el tamaño de la población diana. Dado que se desconoce el tamaño real, el coste adicional de la adquisición del equipo se evaluó para distintos tamaños de población (Tabla 14). Respecto al precio del equipo de RIO, este se refiere a un equipo basado en aceleradores de electrones que suelen tener un precio más elevado que las unidades de fotones. Sin embargo, es el único valor del que disponíamos para la evaluación económica en el momento de la realización del análisis. En el caso de valorar los equipos basados en unidades de fotones, el coste adicional por paciente, derivado de la adquisición del equipo, sería menor que el presentado en este informe.

Por otro lado, la validación cruzada no se ha podido realizar al no poder comparar los resultados de este análisis con los de otros estudios, ya que no se encontraron evaluaciones económicas completas o parciales previas que cumpliesen los criterios de inclusión de la RS. No

obstante, los expertos han validado los supuestos establecidos (validación de apariencia).

En cuanto al análisis de impacto presupuestario, los resultados son aproximaciones dado que las estimaciones de la población diana, como se ha comentado, se basan en información procedente únicamente de una comunidad autónoma, por lo que el impacto neto podría estar infravalorado (o sobrevalorado) si la población diana real fuese mayor (o menor), como se puede observar en la Tabla 17. Este impacto podría ser menor en el caso de valorar las unidades de fotones en lugar de los equipos con aceleradores de electrones.

Respecto al apartado relacionado con los aspectos éticos, legales organizativos y sociales de esta revisión, la principal limitación está relacionada con la falta de estudios relacionados con esta tecnología que cumplieran los criterios de inclusión definidos. Razón por la cual se desarrolló una consulta con expertos para obtener información sobre el contexto de uso la tecnología en cuestión. Estos aportes contextuales proporcionaron una perspectiva adicional que complementó la ausencia de evidencia específica.

V.5. Estimación de la fecha de actualización del informe

En función de los estudios en marcha identificados, en su mayor parte con fecha de terminación entre 2023 y 2027 se propone la actualización de este informe en un plazo de cinco años (2028).

VI. Conclusiones

- La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la RIO evaluada en este informe, en la supervivencia y tasas de recurrencia del tumor cerebral, es de muy baja calidad y no permite extraer conclusiones sólidas. Los estudios publicados son escasos, principalmente observacionales, con muestras pequeñas y en su mayoría antiguos. No es posible determinar la eficacia diferencial según el tipo de tumor (solo un estudio incluyó exclusivamente pacientes con metástasis cerebral) o tipo de RIO.
- Considerando todos los tipos de tumor cerebral conjuntamente, la adición de la RIO al TAU podría mejorar la tasa de supervivencia al año y a los dos años, así como el tiempo medio de supervivencia. En el caso del glioblastoma, los resultados no fueron significativos en los MA sobre la tasa de supervivencia, pero sí en el tiempo de supervivencia (efecto entre 3-7 meses).
- No se observaron diferencias en la tasa de recurrencia local y en la tasa de recurrencia distal hubo discrepancia entre un ECA (no diferencias) y el MA de 2 EO (mayor tasa con RIO).
- En relación con la seguridad, no se observan diferencias significativas en la tasa de complicaciones perioperatorias al añadir la RIO al tratamiento habitual.
- No se identificaron evaluaciones económicas publicadas que evaluaran la RIO y que cumplieran los criterios de inclusión establecidos en la RS.
- La inclusión de la RIO en la práctica clínica habitual supondría un coste incremental de 6353.5 € por paciente, para población con tumores cerebrales primarios, y un ahorro de 1760.13 € por paciente, para población con tumores cerebrales secundarios resecables, desde la perspectiva del SNS.
- La inclusión de la RIO en la práctica clínica habitual para el tratamiento de tumores cerebrales primarios o secundarios resecables supondría para el SNS un impacto presupuestario neto de 35.2 millones de euros o de -9.7 millones de euros, respectivamente, a los 5 años.
- De la consulta realizada a expertos se concluye que el uso de la RIO puede ofrecer un conjunto de ventajas significativas, desde

su capacidad para proporcionar tratamientos inmediatos y dosis precisas hasta la reducción potencial de toxicidad y visitas hospitalarias. A pesar de ello, la implementación enfrenta desafíos considerables, como la necesidad de una coordinación interdisciplinaria con todo el equipo medico y de realizar adaptaciones quirúrgicas, así como la necesidad de adquirir equipamiento específico. Para asegurar el acceso equitativo y ético a esta tecnología se necesitarían protocolos clínicos definidos y una planificación y una coordinación interdisciplinaria cuidadosa con todo el equipo medico.

VII. Recomendaciones

Debido a la baja calidad de la evidencia disponible actualmente no es posible establecer una recomendación ni a favor ni en contra de la RIO en el tratamiento de tumores y metástasis cerebrales resecables (Anexo 13).

Dada la incertidumbre sobre el balance riesgo/beneficio (i.e., beneficios inciertos en las variables críticas) junto con la existencia de varios estudios en marcha cuyos resultados estarán disponibles en los próximos años, sería recomendable posponer la decisión sobre su inclusión en cartera de servicios comunes del SNS hasta disponer de una evidencia científica de mayor calidad.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Yolanda Álvarez-Pérez*✉. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Coordinación del informe. Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción del informe y revisión del borrador del informe.
- *Andrea Duarte-Díaz*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe y revisión del borrador del informe.
- *Amado Rivero-Santana*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe y revisión del borrador del informe.
- *Aránzazu Hernández-Yumar*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, análisis de costes, análisis del impacto presupuestario, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe y revisión del borrador del informe.
- *Alejandro Torres-Castaño*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la

Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, evaluación de los aspectos éticos, legales y organizativos, sociales relacionados con la tecnología evaluada, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.

- *Analia Abt-Sacks*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, evaluación de los aspectos ambientales relacionados con la tecnología evaluada, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.
- *Yolanda Ramallo-Fariña*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.
- *Himar González-Pacheco*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.
- *Estefanía Herrera-Ramos*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda, revisión del borrador del informe.
- *Renata Linertová*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, estudio de costes, análisis del impacto presupuestario, participación en el

proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.

- *Ana Toledo-Chávarri*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.
- *Vanesa Ramos-García*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, revisión del borrador del informe.
- *Gerard Plans Ahicart*. Servicio de Neurooncología, Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) – Revisión del protocolo del informe, asesoramiento, revisión del borrador del informe.
- *Sergio Hernández Expósito*. Universidad de La Laguna (ULL) – Revisión del protocolo del informe, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, revisión del borrador del informe.
- *Miquel Macià i Garau*. Servicio de Oncología Radioterápica, Institut Català d'Oncologia (ICO) – L'Hospitalet – Revisión del protocolo del informe, revisión del borrador del informe.
- *Manuel-Ignacio Algara López*. Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital del Mar – Revisión del protocolo del informe, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, revisión del borrador del informe.
- *Palmira Foro Arnalot*. Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital del Mar – Revisión del protocolo del informe, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, revisión del borrador del informe.
- *Anna Lucas Calduch*. Servicio de Oncología Radioterápica, Institut Català d'Oncologia (ICO) – L'Hospitalet – Revisión del protocolo del informe, revisión del borrador del informe.
- *Anthea Santos-Álvarez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del

protocolo del informe, revisión de la literatura, revisión del borrador del informe.

- *Violeta Cazaña-Pérez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, revisión del borrador del informe.
- *Lilisbeth Perestelo-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Supervisión del informe, revisión del protocolo del informe y del borrador del informe.



participacion.redets@sescs.es

Revisores externos

- *Antonio Gómez Caamaño*. Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela – Revisión de la versión final del informe.
- *Sergio Lozares Cordero*. Rativo Especialista de Área de Radiofísica Hospitalaria en Hospital Universitario Miguel Servet – Revisión de la versión final del informe.

Representantes de asociaciones de pacientes, sociedades científicas e industria

Representantes de sociedades científicas

- *José Luis Gil Salú*. Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Grupo de Trabajo de Neurooncología – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo. Consultas puntuales acerca de la tecnología y aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados, revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.

- *Juan Solivera Vela.* Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Grupo de Trabajo de Neurooncología – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo. Consultas puntuales acerca de la tecnología y aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados, revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *Juan L. Fernández Candil.* Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Vicepresidente de la Sección de Neurociencias – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *Susana Pacreu Terrada.* Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *Arantxa Eraso Urién.* Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Institut Català d'Oncologia (ICO) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *Alejandro García Romero.* Sociedad Española de Física Médica (SEFM) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *José Pablo Martínez Barbero.* Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) – Revisión del protocolo del informe.

Representantes de asociaciones de pacientes

- *Manuel Meléndez Máxima.* Asociación de Tumores Cerebrales (ASTUCE) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.

Representantes de la industria

- *Valeria Preda.* Representante de S.I.T. Sordina IORT Technologies S.p.A. – Revisión del protocolo del informe.

- *Eva M^a Márquez Romero*. Representante de Carl Zeiss Meditec Iberia S.A.U. – Revisión de la versión final del informe.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe, representantes de asociaciones de pacientes, sociedades científicas e industria y revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses, declarando no tener conflictos de intereses en relación con la intervención evaluada ni los comparadores considerados.

Referencias

1. de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol.* 2015 jun;17(6):776-83.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol.* 2014 oct 1;16(suppl 4):iv1-63.
3. Patel AP, Fisher JL, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 abr;18(4):376-93.
4. Global Cancer Observatory. Globocan 2020 [Internet]. 2021;
5. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *The Lancet.* 2018 ago;392(10145):432-46.
6. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA. Cancer J. Clin.* 2021 sep;71(5):381-406.
7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 may;10(5):459-66.
8. Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, et al. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurg. Focus.* 2015 ene;38(1):E6.
9. Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2020 oct;31(4):481-8.
10. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology [Internet]. En: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2018 [Accedido 14-03-2023]. p. 27-42.

11. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J. Neurooncol.* 2015 dic;125(3):503-30.
12. Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, Shih H, Sloan A, Ammirati M, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019 mar;84(3):E152-5.
13. Redjal N, Venteicher AS, Dang D, Sloan A, Kessler RA, Baron RR, et al. Guidelines in the management of CNS tumors. *J. Neurooncol.* 2021 feb;151(3):345-59.
14. Ziu M, Kim BYS, Jiang W, Ryken T, Olson JJ. The role of radiation therapy in treatment of adults with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update. *J. Neurooncol.* 2020 nov;150(2):215-67.
15. Shen CJ, Lim M, Kleinberg LR. Controversies in the Therapy of Brain Metastases: Shifting Paradigms in an Era of Effective Systemic Therapy and Longer-Term Survivorship. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2016 sep;17(9):46.
16. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J. Clin. Oncol.* 2018 feb 10;36(5):483-91.
17. Yusuf MB, Amsbaugh MJ, Burton E, Nelson M, Williams B, Koutourousiou M, et al. Increasing time to postoperative stereotactic radiation therapy for patients with resected brain metastases: investigating clinical outcomes and identifying predictors associated with time to initiation. *J. Neurooncol.* 2018 feb;136(3):545-53.
18. Bander ED, Yuan M, Reiner AS, Panageas KS, Ballangrud ÅM, Brennan CW, et al. Durable 5-year local control for resected brain metastases with early adjuvant SRS: the effect of timing on intended-field control. *Neuro-Oncol. Pract.* 2021 may 26;8(3):278-89.
19. Cifarelli CP, Brehmer S, Vargo JA, Hack JD, Kahl KH, Sarria-Vargas G, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for surgically resected

- brain metastases: outcome analysis of an international cooperative study. *J. Neurooncol.* 2019 nov;145(2):391-7.
20. Ylanan AMD, Pascual JSG, Cruz-Lim EMD, Ignacio KHD, Cañal JPA, Khu KJO. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: A systematic review of techniques and outcomes. *J. Clin. Neurosci.* 2021 nov;93:36-41.
 21. Cavedon C, Mazzarotto R. Treatment Planning in Intraoperative Radiation Therapy (IORT): Where Should We Go? *Cancers.* 2022 jul 20;14(14):3532.
 22. Weil RJ, Mavinkurve GG, Chao ST, Vogelbaum MA, Suh JH, Kolar M, et al. Intraoperative radiotherapy to treat newly diagnosed solitary brain metastasis: initial experience and long-term outcomes. *J. Neurosurg.* 2015 abr;122(4):825-32.
 23. Giordano FA, Petrecca K. A Multicenter Randomized Phase III Trial on INTraoperative RAdiotherapy in Newly Diagnosed GliOblastoma Multiforme (INTRAGO II) - NCT02685605 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02685605>
 24. Giordano FA, Brehmer S, Mürle B, Welzel G, Sperk E, Keller A, et al. Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma (INTRAGO): An Open-Label, Dose-Escalation Phase I/II Trial. *Neurosurgery.* 2019 ene;84(1):41-9.
 25. Cifarelli CP, Jacobson GM. Intraoperative Radiotherapy in Brain Malignancies: Indications and Outcomes in Primary and Metastatic Brain Tumors. *Front. Oncol.* 2021 nov 11;11:768168.
 26. Kahl K-H, Balagiannis N, Höck M, Schill S, Roushan Z, Shibani E, et al. Intraoperative radiotherapy with low-energy x-rays after neurosurgical resection of brain metastases—an Augsburg University Medical Center experience. *Strahlenther. Onkol.* 2021 dic;197(12):1124-30.
 27. Hensley FW. Present state and issues in IORT Physics. *Radiat. Oncol.* 2017 dic;12(1):37.
 28. Kaiser J, Reitsamer R, Kopp P, Gaisberger C, Kopp M, Fischer T, et al. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. *Breast Care.* 2018;13(3):162-7.

29. Beddar AS, Biggs PJ, Chang S, Ezzell GA, Faddegon BA, Hensley FW, et al. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72: Task Group No. 72. *Med. Phys.* 2006 abr 28;33(5):1476-89.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preoperative high dose rate brachytherapy for rectal cancer [Internet]. 2015. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ipg531
31. Neugebauer J, Blum P, Keiler A, Süß M, Neubauer M, Moser L, et al. Brachytherapy in the Treatment of Soft-Tissue Sarcomas of the Extremities—A Current Concept and Systematic Review of the Literature. *Cancers*. 2023 feb 10;15(4):1133.
32. Rodin J, Bar-Ad V, Cognetti D, Curry J, Johnson J, Zender C, et al. A systematic review of treating recurrent head and neck cancer: a reintroduction of brachytherapy with or without surgery. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2018;10(5):454-62.
33. Liu B, Ge L, Wang J, Chen Y-Q, Ma S-X, Ma P-L, et al. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2020 ene 15;13(1):69-86.
34. He L, Zhou J, Qi Y, He D, Yuan C, Chang H, et al. Comparison of the Oncological Efficacy Between Intraoperative Radiotherapy With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021 dic 17;11:759903.
35. Gao P, Tsai C, Yang Y, Xu Y, Zhang C, Zhang C, et al. Intraoperative radiotherapy in gastric and esophageal cancer: meta-analysis of long-term outcomes and complications. *Minerva Med.* 2017 feb;108(1).
36. Li L, Qin K, Pan Y, Mao C, Alafate W, Tan P, et al. The Efficacy and Safety of Intraoperative Radiotherapy in the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma: A Single-Center Prospective Study. *World Neurosurg.* 2023 abr;172:e453-66.
37. BOE-A-2006-16212 Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

- [Internet]. [Accedido 6-12-2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-16212>
38. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Real Decreto 772/2014, de 12 de septiembre, por el que se establece el título de Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría y se fijan sus enseñanzas mínimas [Internet]. 2014 oct 4;BOE-A-2014-10069:79393-459.
 39. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2022/INFORME_ANUAL_2022.pdf
 40. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpsto M, Li T, Page MJ, et al., editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022) [Internet]. Cochrane; 2022. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
 41. 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. The BMJ. 2021;372.
 42. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both | The BMJ [Internet]. [Accedido 8-03-2023]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
 43. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. The BMJ. 2019;366.
 44. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 oct 12;353:i4919.
 45. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat. Med. 2002 jun 15;21(11):1539-58.
 46. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 abr 26;336(7650):924-6.

47. Atkins D, Best D, Briss PAPA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 jun;328(7454):1490-1490.
48. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programme*. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
49. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón J. *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.
50. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346.
51. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L [Internet]. 2007 [Accedido 20-07-2023]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
52. Consejería de Salud. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, número 218 de 14 de noviembre de 2016. Orden de 8 de noviembre de 2016, por la que se modifica la Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía [Internet]. 2016;
53. Consejería de Sanidad. Boletín Oficial de Castilla y León, núm. 187 de 27 de septiembre de 2021. RESOLUCIÓN de 17 de septiembre de 2021, de la Presidenta de la Gerencia Regional de Salud, por la que se fijan las tarifas máximas para la asistencia sanitaria concertada, para determinados servicios de asistencia en régimen de hospitalización, procedimientos quirúrgicos y tratamientos de radioterapia y quimioterapia. [Internet]. 2021;
54. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac. Sanit*. 2010;24(2):154-70.

55. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T, International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2020 jun;36(3):187-90.
56. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Khalil H, Larsen P, Marnie C, et al. Best practice guidance and reporting items for the development of scoping review protocols. *JB I Evid. Synth*. 2022 abr 1;20(4):953-68.
57. EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
58. The VALIDATE handbook: An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies [Internet]. Radboud University Press; 2022 [Accedido 8-03-2023]. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/j.ctv2phtprpn>
59. Greenwood Dufour B, Weeks L, De Angelis G, Marchand DK, Kaunelis D, Severn M, et al. How We Might Further Integrate Considerations of Environmental Impact When Assessing the Value of Health Technologies. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2022 sep 22;19(19):12017.
60. Borissov N, Haas Q, Minder B, Kopp-Heim D, von Gernler M, Janka H, et al. Reducing systematic review burden using Deduklick: a novel, automated, reliable, and explainable deduplication algorithm to foster medical research. *Syst. Rev*. 2022 ago 17;11(1):172.
61. Layer JP, Hamed M, Potthoff A-L, Dejonckheere CS, Layer K, Sarria GR, et al. Outcome assessment of intraoperative radiotherapy for brain metastases: results of a prospective observational study with comparative matched-pair analysis. *J. Neurooncol*. 2023 ago;164(1):107-16.
62. Meybodi TE, Najafi M, Keipourfard A, Nikouei A. Psychological consideration in patients with cerebral gliomas candidates for intra-operative radiation therapy based on tumor location. 2017;
63. Förster A, Böhme J, Maros ME, Brehmer S, Seiz-Rosenhagen M, Hänggi D, et al. Longitudinal MRI findings in patients with newly diagnosed glioblastoma after intraoperative radiotherapy. *J. Neuroradiol*. 2020 mar;47(2):166-73.

64. Hamed M, Potthoff A-L, Layer JP, Koch D, Borger V, Heimann M, et al. Benchmarking Safety Indicators of Surgical Treatment of Brain Metastases Combined with Intraoperative Radiotherapy: Results of Prospective Observational Study with Comparative Matched-Pair Analysis. *Cancers*. 2022 mar 16;14(6):1515.
65. Krivoschapkin A, Gaytan A, Abdullaev O, Salim N, Sergeev G, Marmazeev I, et al. Prospective comparative study of intraoperative balloon electronic brachytherapy versus resection with multidisciplinary adjuvant therapy for recurrent glioblastoma. *Surg. Neurol. Int.* 2021 oct 11;12:517.
66. Sakai N, Yamada H, Andoh T, Hirata T, Nishimura Y, Miwa Y, et al. Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. *Neurol Med Chir.* 1991;31:702-7.
67. Hara A, Nishimura Y, Sakai N, Yamada H, Yanagawa S. Effectiveness of intraoperative radiation therapy for recurrent supratentorial low grade glioma. *J. Neurooncol.* 1995;25(3):239-43.
68. Matsuo M, Shinoda J, Miwa K, Yano H, Iwama T, Hayashi S, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM): comparison with intra-operative radiotherapy and evaluation of prognostic factors. *J. Radiother. Pract.* 2007 sep;6(03):143-52.
69. Matsutani M, Nakamura O, Nagashima T, Asai A, Fujimaki T, Tanaka H, et al. Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumours: Rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1994 mar;131(1-2):80-90.
70. Nemoto K, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takai Y, Yamada S, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) for previously untreated malignant gliomas. *BMC Cancer*. 2002 dic;2(1):1.
71. Schueller P, Micke O, Palkovic S, Schroeder J, Moustakis C, Bruns F, et al. 12 Years' Experience with Intraoperative Radiotherapy (IORT) of Malignant Gliomas. *Strahlenther. Onkol.* 2005 ago;181(8):500-6.
72. Shinoda J, Sakai N, Nakatani K, Funakoshi T. Prognostic factors in supratentorial WHO grade II astrocytoma adults. *Br. J. Neurosurg.* 1998 ene;12(4):318-24.

73. Shinoda J, Sakai N, Hara A, Ueda T, Sakai H, Nakatani K. Clinical trial of external beam-radiotherapy combined with daily administration of low-dose cisplatin for supratentorial glioblastoma multiforme – A pilot study. 1997;
74. Wagner W, Rube C, Alfrink M, Palkovic S, Willich N. Intraoperative Radiotherapy in Patients with High-Grade Glioma in Comparison to Conventionally Treated Patients – a Matched-Pair Analysis. *Oncol. Res. Treat.* 2000;23(2):141-4.
75. Willich N, Prott FJ, Morgenroth C, Palkovic S, Heidger S, Wassmann H. IORT for Malignant Brain Tumors [Internet]. En: Vaeth JM, editor. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Basel: KARGER; 1997 [Accedido 6-12-2023]. p. 93-6.
76. MacDonald L, Neuro-Oncology Group. Top 10 priorities for clinical research in primary brain and spinal cord tumours. Final report of the James Lind Alliance Priority Setting Partnership in Neuro-Oncology [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.jla.nihr.ac.uk/priority-setting-partnerships/neuro-oncology/downloads/Neuro-Oncology-Group-Final-Report-June-2015.pdf>

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE		
1	Brain Neoplasms/rt	11998
2	Glioblastoma/rt	2829
3	Astrocytoma/rt	1169
4	Glioma/rt	3022
5	exp Neoplasms, Neuroepithelial/rt	9915
6	exp neuroectodermal tumors/rt	16526
7	(glioblastoma* or astrocytoma* or glioma* or neuroepithelial* or neuroectodermal*).ti,ab,kw.	119375
8	(resect* or neoplasms or cancer* or metastas* or tumors or tumor or tumour or tumours or malignan*).ti,ab,kw.	3778918
9	(brain or head or cerebral or intracran* or cranial or cranio*).ti,ab,kw.	1886177
10	8 and 9	276860
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 10	361498
12	((intraoperative or intra-operative) adj3 (therapy or radiation or electron or radiotherapy or electronic brachytherapy or eBT or low-energy X-rays)).ti,ab,kw.	3562
13	(IORT* or IOEBRT* or IOERT* or intrabeam* OR intra-beam*).ti,ab,kw.	1587
14	12 or 13	3794
15	11 and 14	335

Embase		
1	'brain tumor'/exp/dm_rt	23428
2	'glioblastoma'/dm_rt	9724
3	'astrocytoma'/dm_rt	2438
4	'glioma'/dm_rt	5825
5	'neuroepithelioma'/exp/dm_rt	367
6	'neuroectoderm tumor'/exp/dm_rt	2016
7	glioblastoma*:ti,ab,kw OR astrocytoma*:ti,ab,kw OR glioma*:ti,ab,kw OR neuroepithelial*:ti,ab,kw OR neuroectodermal*:ti,ab,kw	169576
8	resect*:ti,ab,kw OR neoplasms:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR metastas*:ti,ab,kw OR tumors:ti,ab,kw OR tumor:ti,ab,kw OR tumour:ti,ab,kw OR tumours:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw	5291051
9	brain:ti,ab,kw OR head:ti,ab,kw OR cerebral:ti,ab,kw OR intracran*:ti,ab,kw OR cranial:ti,ab,kw OR cranio*:ti,ab,kw	2564354
10	#8 AND #9	428423
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #10	537642
12	((intraoperative OR 'intra-operative') NEAR/3 (therapy OR radiation OR electron OR radiotherapy OR 'electronic brachytherapy' OR ebt OR 'low-energy x-rays')).ti,ab,kw	5590
13	ior*:ti,ab,kw OR ioebrt*:ti,ab,kw OR ioert*:ti,ab,kw OR intrabeamHm*:ti,ab,kw OR 'intra-beam':ti,ab,kw	3012
14	#12 OR #13	6156

15	#11 AND #14	503
16	letter:it OR comment:it OR editorial:it	2008612
17	'animal'/exp NOT 'human'	5437979
18	#16 OR #17	7407249
19	#15 NOT #18	490

CINAHL

1	(MH "Brain Neoplasms/RT")	2184
2	(MM "Glioblastoma/RT")	340
3	(MM "Astrocytoma/RT")	84
4	(MM "Glioma/RT")	870
5	(MH "Neoplasms, Neuroepithelial/RT")	15
6	(MH "neuroectodermal tumors/RT")	34
7	TI (glioblastoma* or astrocytoma* or glioma* or neuroepithelial* or neuroectodermal*) OR AB ((glioblastoma* or astrocytoma* or glioma* or neuroepithelial* or neuroectodermal*) OR SU ((glioblastoma* or astrocytoma* or glioma* or neuroepithelial* or neuroectodermal*))	16103
8	TI (resect* or neoplasms or cancer* or metastas* or tumors or tumor or tumour or tumours or malignan*) OR AB (resect* or neoplasms or cancer* or metastas* or tumors or tumor or tumour or tumours or malignan*) OR SU (resect* or neoplasms or cancer* or metastas* or tumors or tumor or tumour or tumours or malignan*)	855110
9	TI (brain or head or cerebral or intracran* or cranial or cranio*) OR AB (brain or head or cerebral or intracran* or cranial or cranio*) OR SU (brain or head or cerebral or intracran* or cranial or cranio*)	406726
10	S8 and S9	65439
11	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S10)	74700
12	TI ((intraoperative or intra-operative) N3 (therapy or radiation or electron or radiotherapy or electronic brachytherapy or eBT or low-energy X-rays)) OR AB ((intraoperative or intra-operative) N3 (therapy or radiation or electron or radiotherapy or electronic brachytherapy or eBT or low-energy X-rays)) OR SU ((intraoperative or intra-operative) N3 (therapy or radiation or electron or radiotherapy or electronic brachytherapy or eBT or low-energy X-rays))	1520
13	TI (IORT* or IOEBRT* or IOERT* or intrabeam* OR Intra-beam) OR AB (IORT* or IOEBRT* or IOERT* or intrabeam* OR Intra-beam) OR SU (IORT* or IOEBRT* or IOERT* or intrabeam* OR Intra-beam)	299
14	S12 OR S13	1550
15	S11 AND S14	59

CDSR / CENTRAL (Cochrane Library)

1	[mh ^"brain Neoplasm"/RT]	574
2	[mh ^"Glioblastoma"/RT]	193
3	[mh ^"Astrocytoma"/RT]	66
4	[mh ^"Glioma"/RT]	158
5	[mh "Neoplasms, Neuroepithelial"/RT]	447
6	[mh "Neuroectodermal Tumors"/RT]	580
7	glioblastoma*:ti,ab,kw OR astrocytoma*:ti,ab,kw OR glioma*:ti,ab,kw OR neuroepithelial*:ti,ab,kw OR neuroectodermal*:ti,ab,kw	4112

8	resect*:ti,ab,kw OR neoplasms:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR metastas*:ti,ab,kw OR tumors:ti,ab,kw OR tumor:ti,ab,kw OR tumour:ti,ab,kw OR tumours:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw	256557
9	brain:ti,ab,kw OR head:ti,ab,kw OR cerebral:ti,ab,kw OR intracran*:ti,ab,kw OR cranial:ti,ab,kw OR cranio*:ti,ab,kw	124388
10	#8 AND #9	21021
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #10	23182
12	((intraoperative OR 'intra-operative') NEAR/3 (therapy OR radiation OR electron OR radiotherapy OR 'electronic brachytherapy' OR ebt OR 'low-energy x-rays')):ti,ab,kw	903
13	ior*:ti,ab,kw OR ioebrt*:ti,ab,kw OR ioert*:ti,ab,kw OR intrabeamHm*:ti,ab,kw OR 'intra-beam':ti,ab,kw	222
14	#12 OR #13	930
15	#11 AND #14	61

Web of Science (WOS)

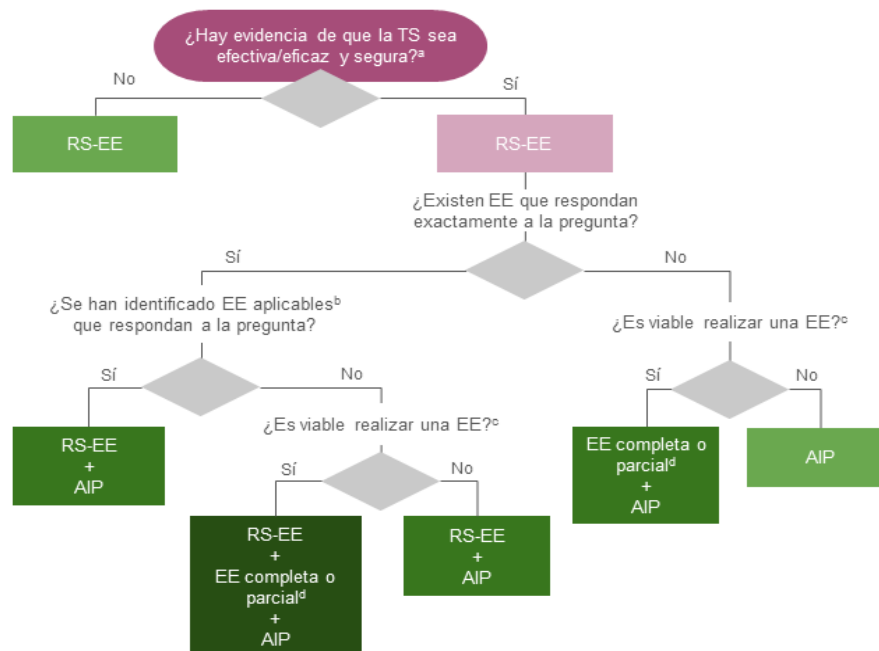
1	TS=((glioblastoma* or astrocytoma* or glioma* or neuroepithelial* or neuroectodermal*))	167458
2	TS=((brain or head or cerebral or intracran* or cranial or cranio*))	2710364
3	TS=((resect* or neoplasms or cancer* or metastas* or tumors or tumor or tumour or tumours or malignan*))	4682710
4	#2 AND #3	385184
5	#1 OR #4	491306
6	TS=(((intraoperative OR "intra-operative") NEAR/3 (therapy OR radiation OR electron OR radiotherapy OR "electronic brachytherapy" OR ebt OR "low-energy x-rays")))	5500
7	TS=((IORT* or IOEBRT* or IOERT* or intrabeam* OR intra-beam*))	2677
8	#7 OR #6	6429
9	#8 AND #5	461

Anexo 2. Algoritmo para la realización de evaluaciones económicas en ETS

Algoritmo para la realización de EE en ETS

AIP: análisis de impacto presupuestario
 EE: evaluación económica
 ETS: evaluación de tecnologías sanitarias
 RS-EE: revisión sistemática de evaluaciones económicas
 TS: tecnología sanitaria

(a) ¿La TS es, al menos, no inferior al comparador?
 (b) EE aplicable: EE realizada en España, reciente, independiente y de calidad (valorar con escala de aplicabilidad, ej. NICE)
 (c) La viabilidad toma en cuenta la disponibilidad de información mínima y de recursos humanos, informáticos, etc.
 (d) EE:
 - EE completa - análisis de coste-efectividad, coste-utilidad o coste-minimización
 - EE parcial - estudio de costes

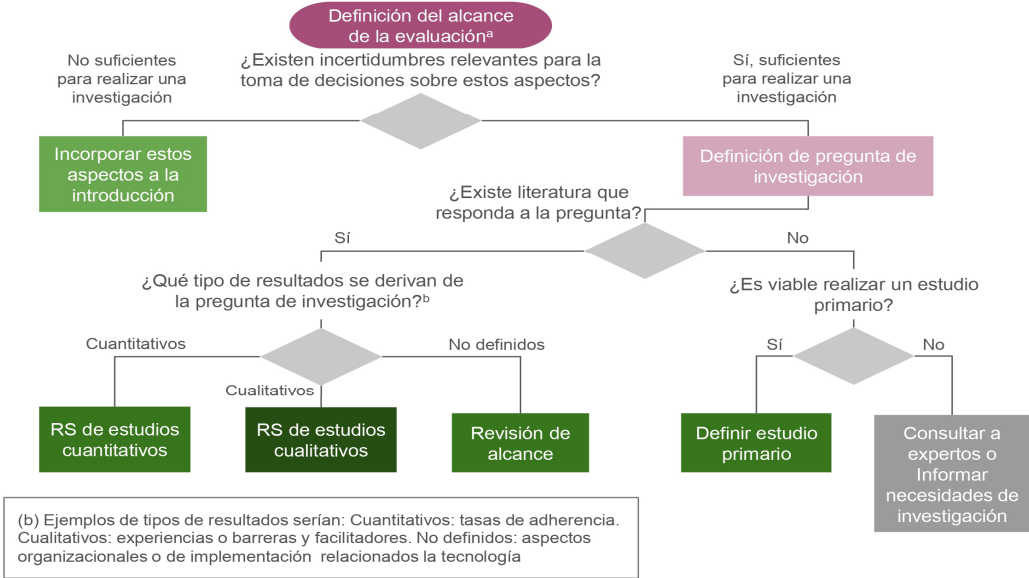


Anexo 3. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

ALGORITMO PARA LA EVALUACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES, ORGANIZATIVOS, DE PACIENTES, SOCIALES, Y AMBIENTALES

(a) Para esta valoración del alcance se realizará una búsqueda iterativa adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA [1], del marco GRADE Evidence to Decision (EtD) para la toma de decisiones sobre sistemas sanitarios y salud pública [2] y del marco "VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies" (VALIDATE) [3]

RS: Revisión sistemática



[1] EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model © Version 3.0. 2016.
[2] Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health Res. Policy Syst. 2018 may 29;16(1):45.
[3] The VALIDATE handbook: An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies. Radboud University Press; 2022

Anexo 4. Estimación fecha de actualización del informe



Anexo 5. Revisiones del informe

Revisores externos (RE)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RE1: Muy buen trabajo en general tanto en términos de metodología como de resultados. Las tablas y figuras son excelentes. RE2: El texto me parece coherente y con unos resultados adecuados a la bibliografía disponible para el caso de estudio. Tanto las búsquedas realizadas como los estudios seleccionados me parecen apropiados, así como las conclusiones extraídas a partir de los mismos. A la espera de los resultados de los estudios en marcha, me parece adecuado realizar otra revisión en 2028 para poder evaluar de nuevo la técnica. Echo de menos más diferenciación en las diferentes técnicas existentes, ya que en el apartado del coste las diferencias podrían ser significativas. Además, tampoco se estima el número de tratamientos que los equipos podrían realizar en otras localizaciones, también diferentes para cada uno, lo que redundaría en un coste inferior por paciente en caso de que exista la necesidad de compra de equipo. Aunque es entendible dada la falta de estudios de este tipo relacionados con la técnica.	RE2: Para facilitar la comprensión del lector acerca de los diferentes tipos de RIO evaluados en el presente informe, se ha mejorado la redacción en el apartado 1.2 relacionada con la descripción de la técnica. Respecto al análisis de costes, no disponemos de información sobre costes para lograr esta mayor diferenciación entre técnicas. Se ha añadido la imposibilidad de diferenciación entre técnicas como limitación del análisis. En lo que se refiere al número de potenciales usuarios del equipo, la falta de datos al respecto nos limita conocer la población diana real, por lo que tenemos que basar esta información en supuestos basados en información proporcionada por expertos. No obstante, se ha evaluado el coste adicional de la adquisición del equipo para distintos tamaños de población diana.
Resúmenes	RE1: Correctos (especialmente el resumen ejecutivo). RE2: Los resúmenes me parecen adecuados, simplemente comentar una errata en la pág. 23 línea 5: "con el".	RE2: Se ha corregido la errata señalada.
Introducción	RE1: Página 31: "La radioterapia externa (i.e., aplicada por una máquina exterior al cuerpo) puede aplicarse con fotones o protones". También con electrones. RE2: En la página 33, 4º párrafo "RIO con rayos X", se hace referencia al cáncer de mama como otra opción, pero en el caso del equipo Axcent (actualmente de Elekta Ltd.) su	RE1: Se ha corregido la redacción señalada. RE2: Sugerencia añadida.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	aplicación en tumores ginecológicos es igualmente importante y creo que se debería mencionar.	
Metodología	RE1: Excelente en relación a efectividad, seguridad, aspectos éticos, legales....y necesidades de investigación. No soy experto en economía de la salud pero en relación al análisis económico me gustaría hacer las siguientes apreciaciones: 1) La estimación de la población es excesivamente conservadora. En el año 2023 en nuestra área sanitaria (420.000 h; 3 veces inferior a la población de Aragón) el número de casos posibles candidatos a este tratamiento sería de 30 (sin contabilizar pacientes con metástasis cerebrales resecaadas). 2) El análisis de costos (costo equivalente por paciente) se hace bajo la premisa de que se va a utilizar la RIO exclusivamente en pacientes con tumores cerebrales. Esto es incorrecto ya que las principales indicaciones son otras (mama, sarcomas, recto). Es una lástima que no haya habido una mayor participación de las asociaciones de pacientes. RE2: La metodología me parece correcta, si bien el precio estimado por tratamiento de RIO creo que debería separarse por técnica debido a la versatilidad y movilidad de algunas de ellas frente a otras, aunque si no existe otra referencia entiendo el valor seleccionado. Errata en el párrafo III.7.1, en la última línea (es AECC). En el punto III.7.3 faltaría la empresa del equipo de fotones de baja energía que distribuye el equipo Axxent antes reseñado en España (Aplicaciones Tecnológicas S.A. en la fecha del informe, Elekta actualmente).	RE1: En el caso base se tiene en cuenta el uso compartido del equipo por pacientes con distintos diagnósticos de cáncer. No obstante, se ha evaluado el coste adicional de la adquisición del equipo para distintos tamaños de población diana. En el análisis de impacto presupuestario, aunque basamos el análisis en la población estimada a partir de los datos de Aragón, se realiza un análisis de sensibilidad donde el tamaño de la población diana se varía. RE2: Respecto al análisis de costes, no disponemos de información sobre costes para lograr esta mayor diferenciación entre técnicas. Se ha añadido la imposibilidad de diferenciación entre técnicas como limitación del análisis. Se han corregido las erratas señaladas. Se ha contactado con la empresa Aplicaciones Tecnológicas S.A. como se sugiere. No obstante, aunque aceptaron participar en el proceso de revisión externa del informe no se obtuvieron comentarios por parte de dicha empresa.
Resultados	RE1: La población de pacientes con metástasis cerebrales está infrarrepresentada. Riesgo de sesgos, efectividad y seguridad OK (llama la atención la ausencia de diferencias en control local ya que la RIO es un tratamiento de "intensificación local"). Análisis de la calidad de la evidencia excelente. RE2: Los resultados son adecuados a tenor de la bibliografía disponible.	RE1: Solo se identificó un estudio exclusivamente en metástasis cerebrales y dos estudios más con muestras mixtas (metástasis y otros más) que no ofrecieron información por separado para metástasis. No obstante, esta infrarrepresentación ha sido comentada en el apartado de Discusión.
Discusión	RE1: Correcta y bien resumida.	RE2: Se ha eliminado esta frase para adaptar el texto a los cambios realizados en el análisis de costes. Nuevamente se evalúa el coste adicional

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RE2: En la página 107, línea 7 se hace referencia a 30 pacientes “tratados” en Aragón, anteriormente se especifica que es una estimación, no se han tratado esos pacientes en Aragón, debería corregirse en este punto. En la misma página 107, línea 11, se dice:” Respecto al precio del equipo de RIO, este se refiere a un equipo basado en aceleradores de electrones que suelen tener un precio más elevado que las unidades de protones.” Las unidades de protones son muchísimo más caras que las de electrones o fotones de baja energía, entiendo que es una errata y sería en realidad fotones lo que se quiere decir. De nuevo se repite en la línea 30 de la misma página.	de la adquisición del equipo de RIO para distintos tamaños de población. Se ha corregido la errata y se ha sustituido “protones” por “fotones”.
Conclusiones	RE1: Las comparto plenamente. RE2: Destacar la segunda conclusión: “...la RIO podría mejorar la tasa de supervivencia al año y a los dos años, así como el tiempo medio de supervivencia libre de progresión de la enfermedad.” Parte importante de las conclusiones de cara a no olvidar la reevaluación de la técnica tras la conclusión de los estudios en marcha. La quinta conclusión: “La inclusión de la RIO en la práctica clínica habitual supondría un coste incremental de 6353.5 € por paciente, desde la perspectiva del SNS.”, no estoy de acuerdo con ella en cuanto a que no está separado el coste por técnicas y lo que implica la versatilidad de cada una de ellas, solamente se refiere a una referencia de un boletín regional. Es muy diferente, por ejemplo, la RIO con electrones donde necesitas un búnker de tratamiento y, mientras se realiza el mismo, no se pueden tratar otros pacientes, que la RIO en quirófano con fotones de baja energía, donde en muy poco tiempo y con un blindaje mínimo en quirófano, puedes realizar los mismos tratamientos sin utilizar ningún búnker específico. La última conclusión me parece adecuada aunque, de nuevo, los obstáculos logísticos y el coste del equipamiento específico sería muy diferente entre las diferentes técnicas disponibles.	RE2: Respecto al análisis de costes, no disponemos de información sobre costes para lograr esta mayor diferenciación entre técnicas. Es por ello que se ha utilizado el valor medio de los costes relativos a la RIO extraídos de los dos únicos Boletines Oficiales identificados. Se ha añadido la imposibilidad de diferenciación entre técnicas como limitación del análisis.
Anexos	RE1: Excelentes. RE2: Los anexos me parecen perfectos	
Otros comentarios	RE1: Mis felicitaciones a los autores. RE2: Quiero felicitar a todos los participantes en el informe por su labor en el diseño y desarrollo del mismo, estoy de acuerdo con las recomendaciones finales y que el plazo de 5 años es adecuado para una nueva evaluación.	
RE1: Antonio Gómez Caamaño (Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela) RE2: Sergio Lozares Cordero (Facultativo Especialista de Área de Radiofísica Hospitalaria en Hospital Universitario Miguel Servet)		

Revisiones de representantes sociedades científicas (RSC)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RSC1: Se trata de un informe bien estructurado y riguroso (bien sustentado en la bibliografía existente y con una metodología adecuada). RSC2: De forma global me parece que está bien escrito y documentado. RSC3: El informe proporciona una revisión integral y detallada sobre la radioterapia intraoperatoria (RIO) en tumores cerebrales, abordando aspectos cruciales como la efectividad, seguridad y coste-efectividad. La información presentada destaca la relevancia clínica de la tecnología y su potencial impacto en la práctica médica. RSC4: Me parece un informe útil sobre una cuestión que debe dilucidarse, pese a la baja calidad de la evidencia es un estudio oportuno y creo que la finalización de los estudios que están en marcha puede aportar luz sobre el asunto, por lo que el seguimiento de la cuestión es imprescindible. RSC5: Aceptado sin modificaciones. RSC6: Se trata de un informe exhaustivo y bien realizado. Particularmente se ha hecho un gran esfuerzo por cubrir todos los ángulos. Creo que añadiría valor al informe afinar un poco más sobre los tipos de radioterapia utilizara y las patologías estudiadas, ya que quedan algo confusas durante la exposición.	RSC6: Para facilitar la comprensión del lector acerca de los diferentes tipos de RIO evaluados en el presente informe, se ha mejorado la redacción en el apartado 1.2 relacionada con la descripción de la técnica.
Resúmenes	RSC1: Resumen no especializado: P. 16. Falta una “r” en la última frase: “Por ello” Resumen ejecutivo: P. 22. Primer párrafo. No entiendo el paréntesis que sigue a “como muy baja”. P. 24. Falta un punto antes de “No obstante”, en el párrafo que va antes de las Recomendaciones. En general, creo que queda bastante claro que no se puede establecer una recomendación ni a favor ni en contra y que la aplicación de la RIO depende en gran medida de la coordinación interdisciplinaria y planificación cuidadosa (individualizar, al fin y al cabo). RSC2: Está bien explicado y se entiende bien. RSC3: Los resúmenes, tanto en lenguaje no especializado como en el ejecutivo, logran transmitir de manera efectiva la importancia del estudio y sus resultados.	RSC1: Se han corregido las erratas señaladas. RSC4: Se han corregido las erratas señaladas. RSC6: Se han corregido las erratas señaladas. La evidencia incluida en personas con metástasis cerebral es muy limitada, un EO con control histórico que la aplica como sustitutivo de la radioterapia externa, sin observar diferencias significativas en tasa ni tiempo de supervivencia y dos EO antiguos con muestras mixtas que incluyen tan solo 5 y 6 pacientes con metástasis, respectivamente (RIO+TAU vs. TAU). Por tanto, los resultados descritos se refieren

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Proporcionan una visión clara de los aspectos clave, facilitando la comprensión tanto para profesionales de la salud como para quienes no son expertos en el tema. RSC4: Página 13 MV -> megavoltio se escribe sin espacio Página 16, último párrafo -> "Por ello" Página 23, quinta línea "con el" RSC5: Aceptado sin modificaciones. RSC6: Pg. 16: "Po ello", "Por ello". De forma general, se obtienen conclusiones generales mezclando los resultados de tumores primarios y secundarios cuando son entidades completamente diferentes y con ventajas de la RIO completamente diferentes. En metástasis su uso se centra en la alternativa a la Radioterapia Externa para lesiones únicas, lo cual no se refleja en el resumen, que a mi modo de ver es muy generalista. -Tumores primarios – infiltrantes – no se evita RT externa. -Tumores metastásicos – localizados (son "extracerebrales") – ventaja de evitar RT externa lo cual tiene claras repercusiones económicas. Todo ello se ve "entremezclado" en el texto y el lector no se lleva una idea clara de lo que es la RIO solo que "no sirve" y que no "hay evidencia". Creo que debe afinarse más y dar una visión algo menos "técnica".	principalmente a tumores primarios, y dentro de estos principalmente a glioblastomas. Se han modificado los resúmenes y las conclusiones para reflejar con más claridad este hecho.
Introducción	RSC1: Planteamiento del problema de forma correcta y descripción de las formas de tratarlo adecuadamente, especialmente en referencia a la extensión. Se describen las técnicas de forma precisa y bien referenciada por si el lector necesita más información. En este tipo de informes no creo que sea necesario un mayor nivel de profundidad que haría el texto demasiado farragoso, en mi opinión. RSC2: Me parece correcta. RSC3: La introducción establece un contexto sólido y bien fundamentado, destacando la prevalencia y la gravedad de los tumores cerebrales. La inclusión de estadísticas actuales y la mención de los tipos de tumores más comunes establecen una base sólida para la evaluación de la RIO. RSC4: Página 32, Mejor que "La arcoterapia volumétrica de intensidad modulada es una forma de IMRT en la que la dosis de radiación se suministra al tumor mediante el giro continuado de 360° de la unidad de tratamiento." sería "La arcoterapia volumétrica de intensidad modulada es una forma de IMRT en la que la dosis de	RSC4: Se han corregido las erratas señaladas y la redacción sugerida. RSC6: Se han corregido las erratas señaladas y la redacción sugerida.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	radiación se suministra al tumor mediante el giro continuado de la unidad de tratamiento en forma de arcos mientras puede cambiar la tasa de dosis y se mueve el colimador multilámina (MLC)." Página 33, segundo párrafo, por si se considera oportuno, es una cuestión creo de concepto, a mi modo de ver la radioterapia externa es más precisa que la RIO (la RIO tiene mucha incertidumbre en la manera de impartir la dosis), lo que sí que es cierto es que la radioterapia externa podría ser menos eficaz porque corre el riesgo de estar apuntando al sitio equivocado si se han producido cambios morfo-volumétricos. Depende pues de que se esté usando el término "precisión" en su acepción científica o coloquial. Página 33, último párrafo, mejor "fuente sellada con radionúclidos en su interior" que "fuente sellada de radionúclidos". RSC5: Aceptado sin modificaciones. RSC6: Pg. 32: "la RIO surge como una alternativa ... o tratamiento adicional ... a la radioterapia externa ... dosis única de radiación una vez completada la resección tumoral, sobre las áreas del cerebro" Pg. 33 - Mencionar que la RIO tiene una penetración escasa del tejido (1 cm en el caso del intrabeam) por lo que es un tratamiento localizado.	
Metodología	RSC1: La revisión sistemática basada en la metodología desarrollada por la Colaboración Cochrane y el seguimiento de las directrices de la declaración PRISMA evidencian un gran rigor en el informe. Los criterios de selección y las fuentes de información son apropiados y están descritos de forma oportuna en las tablas. El hecho de seleccionarlos de forma paralela e independiente (con un tercer revisor en caso de discrepancia) aporta mayor consistencia a las fuentes de las que se han obtenido los resultados. Finalmente, la realización de los meta-análisis calculando el riesgo relativo para cada estudio y la evaluación de la calidad de la evidencia siguiendo la metodología GRADE suponen una mayor solidez en los resultados presentados. RSC2: He corregido 2 faltas. Me parece bien redactado. RSC3: La metodología aplicada, que incluye una revisión sistemática de la literatura, aporta credibilidad al estudio. La búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos y la inclusión de diferentes tipos de estudios fortalecen la validez de los resultados.	RSC2: Se han corregido las erratas señaladas. RSC4: Se ha corregido la redacción de las Tablas 1 y 3 para facilitar su comprensión. RSC6: Las series de casos no controladas no fueron consideradas en el presente informe (Tabla 1). Se ha añadido la redacción sugerida en los criterios de inclusión relacionados a la Población en el apartado III.1.1. Atendiendo al número de estudios disponibles se llevaron a cabo análisis de subgrupo por tipo de RIO y por población cuando fue posible (apartado III.1.6.). No obstante, se ha mejorado la redacción de los resultados diferenciando el

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Además, la evaluación de la calidad metodológica y el uso de herramientas como RoB-2 y ROBINS-I reflejan un enfoque riguroso. RSC4: Página 45, III.3.1.1 no me queda claro para las alternativas en comparación si es RIO+TAU o RIO+TAU quitando RT externa adyuvante, es decir, en el párrafo parece que es RIO+TAU pero en el comparador de la tabla 3 (y de la 1) parece que es CIRUGIA+RIO vs (entre otras) CIRUGIA+RT externa adyuvante, lo digo por si merece la pena aclarar el párrafo. Igual ocurre más adelante. Todo está aclarado de todas formas en IV1.2 donde se describe esto para los estudios seleccionados, y hay cierta heterogeneidad, ¿quizá se puede referenciar o indicar que más adelante se detalla en resultados?. Página 46 III.3.1.5 segundo párrafo errata tras “base de datos”. RSC5: Aceptado sin modificaciones. RSC6: Quizás en los objetivos se miran las metástasis y el glioma bajo el mismo prisma aunque son patologías muy diferentes. No queda claro si se incluyen series de casos. En “Población” quizás añadir “y en los que es factible la RIO”. Dejar más claro que se estudiarán por separado metástasis y glioblastomas (son patologías muy diferentes y con diferentes pronósticos y evolución). El análisis económico parece basado en la terapia de electrones ((S.I.T. – Sordina IORT Technologies S.p.A.)) cuando la más usada es intrabeam, que es mucho más económica y versátil. Esto puede invalidar el análisis económico de viabilidad (desde luego el coste no es de 100000 de euros). Pg. 48: se siguen mezclando metástasis y glioblastomas, en el análisis económico de las metástasis debería eliminarse la RT externa, y puede que conlleven costes diferentes asociados, no pueden compararse. Tampoco en términos de calidad de vida. Desde luego, visto el resultado final, sería necesario separar completamente los glioblastomas de las metástasis, son trabajos paralelos e independientes a mi modo de ver. Cuando se plantea el trabajo parece que se iba a hacer de esta forma más diferenciada.	tipo de RIO y población en cada caso para facilitar la comprensión de los resultados. Respecto al análisis económico, en el momento de realizar el análisis no se contaba con información sobre los costes relativos a otros equipos distintos del basado en aceleradores de electrones. Es por ello que en el apartado de discusión se comenta que el precio del equipo de RIO se refiere únicamente a un equipo basado en aceleradores de electrones y las consecuencias de utilizar el precio (más bajo) de otros equipos. No obstante, se ha especificado en la metodología cuál es el tipo de equipo al que corresponde el precio. Respecto a la diferenciación entre poblaciones, se ha modificado el análisis para tener en cuenta la eliminación del tratamiento con radioterapia externa al administrarse la RIO. Se ha conservado el orden de presentación de los resultados, no obstante, como se comenta anteriormente, se ha mejorado la redacción de los resultados diferenciando el tipo de RIO y población en cada caso para facilitar la comprensión de los resultados.
Resultados	RSC1: Descripción de los estudios revisados de forma apropiada en el diagrama de flujo. Gran relevancia y conveniencia de la tabla 7 donde se muestran las características principales de los estudios incluidos. Quizás añadiría una columna final con la	RSC1: Se ha añadido una tabla resumen con los resultados de cada estudio primario incluido (Ahora Anexo 8).

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	principal conclusión de cada uno de ellos (a pesar de que luego se comentan la mayoría en el texto) para hacerlo más visual. Creo que el apartado IV.1.4.1. RIO vs. no intervención es muy relevante y trataría de explicar con mayor detalle las conclusiones de todos los estudios posibles. Aunque en la discusión se comenta que en estos casos los datos disponibles son escasos, creo que se debería desarrollar más si es posible (de forma similar a como se hace en la comparación con radioterapia externa, p.ej). En mi opinión, es uno de los principales puntos donde se han de buscar datos y posteriormente discutir. RSC2: He hecho algunas correcciones de gramática. RSC3: Los resultados presentados ofrecen una visión detallada de la efectividad y seguridad de la RIO, respaldada por datos de estudios controlados y observacionales. Se destacan las mejoras en supervivencia a corto plazo y el control local del tumor. Sin embargo, la atención a la baja calidad de la evidencia y la necesidad de nuevos estudios reflejan un enfoque transparente. RSC4: Sin comentarios. RSC5: Aceptado sin modificaciones. RSC6: En la tabla de evidencia se muestra adecuadamente la técnica de RIO (p.e. si es intrabeam u otra), ya que no todas son iguales ni tienen las mismas connotaciones. Creo que debe analizarse por separado cada una de ellas (véase https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8631760/). Se omiten las series de casos de metástasis de Weil, Cifarelli y Kahl, (véase revisión de Cifarelli que menciono), lo que no queda claro que se deba excluir por la metodología (según se pone se excluirán las series de “un caso”). Veo otras series no incluidas sobre metástasis (https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-023-04380-w) lo que me llama la atención debido a la aceptación de su uso en esta patología. Se mencionan otras en esta revisión sistemática: https://www.ejmo.org/pdf/Treatment%20Protocols%20and%20Outcomes%20of%20Intraoperative%20Radiotherapy%20for%20Brain%20Metastases%20A%20Systematic%20Review-29249.pdf. ¿Han sido excluidas por algún motivo? Me pregunto ¿En los estudios de metástasis, se mencionaba el error B? ¿Eran suficientes para valorar igualdad de ambas técnicas?	Se ha incluido toda la información relevante en relación a la comparación RIO vs. no intervención. RSC2: Incluidas las sugerencias de redacción señaladas. RSC6: Se ha conservado el orden de presentación de los resultados, no obstante, como se comenta anteriormente, se ha mejorado la redacción de los resultados diferenciando el tipo de RIO y población en cada caso para facilitar la comprensión de los resultados. En la tabla 1 se explicita que se excluyeron revisiones no sistemáticas (Cifarelli et al. 2019) y estudios sin grupo control, por lo que las series de casos no controladas no fueron consideradas en el presente informe (Weil et al. (2015) y Kahl et al. (2021)). En relación al error B, y como ya se ha comentado, la evidencia en metástasis cerebral es casi inexistente, por lo que la potencia estadística del único estudio incluido con esta población en exclusiva no es relevante. Se ha conservado el orden de presentación de los resultados, no obstante, como se comenta anteriormente, se ha mejorado la redacción de los resultados diferenciando el tipo de RIO y población en cada caso para facilitar la comprensión de los resultados. Se ha mejorado la redacción en el texto que acompaña a las figuras 4, 5 y 6 para facilitar la comprensión de los resultados correspondientes

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Creo que los resultados deberían ordenarse por patologías y por técnicas para mayor claridad del lector, o bien al menos por patologías, especificando bien en el texto las técnicas utilizadas. Figura 4 → Especificar las patologías de los ensayos, ¿Qué estamos comparando? No queda claro. Mismo en figs. 5 y 6. Ayudaría haber separado claramente en epígrafes diferentes las patologías (gliomas y metas por separado). El hecho de que haya más recurrencia distal con la TAU no necesariamente contraviene la RIO, sino que puede querer decir que, cuando hay recurrencia, en la RIO en a distancia porque localmente está controlado y en la TAU ocurre con más frecuencia localmente. Tablas 9-10-11 no queda clara la patología de la que estamos hablando. En la consulta realizada a expertos, es importante detallar se habla de forma general, no de una patología en concreto. Pg. 101 me parece muy interesante el posible efecto beneficioso sobre el aspecto cognitivo sobre todo cuando se ahorra la RT externa.	a los diferentes tipos de RIO y patologías evaluadas. Específicamente, la figura 4 corresponde al MA general para la tasa de supervivencia a un año realizado con los estudios disponibles y en la Figura 2 del Anexo 8 se presenta el análisis por subgrupo en relación con la población con más número de estudios (glioblastomas). No obstante, en relación con la población con metástasis, en el texto se comenta que el único estudio que incluyó esta patología (Wagner et al.) no ofreció datos por separado para cada tipo de población evaluada (y como se ha comentado incluyó solo 5 pacientes con metástasis), por lo que no es posible establecer la diferenciación que se sugiere. Como se comenta anteriormente, se ha conservado el orden de presentación de los resultados, partiendo del tipo de comparación realizada (RIO vs. no intervención, etc.) y seguido de la medida de resultado, por lo que la evaluación de la calidad de la evidencia, presentada en las tablas 9-10 siguen este mismo orden (tipo de comparación y medida de resultado). En el apartado IV.1.4 se hace mención a las patologías y tipo de RIO evaluada en cada estudio. Se ha incluido el matiz que se sugiere en la consulta realizada a expertos.
Discusión	RSC1: En el Anexo 10 se comentan las dificultades que supone a nivel organizativo la monitorización del paciente en estos casos (si no me equivoco es en el único lugar del documento donde se habla de anestesia). Creo que tiene relevancia como para que se mencione en la discusión, el hecho de necesitar tener contacto visual directo con la monitorización en todo momento, así como ajustar el plano anestésico (con	RSC1: Se ha mejorado la redacción en el texto como se sugiere. RSC4: Se ha eliminado esta frase para adaptar el texto a los cambios realizados en el análisis de

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	bloqueo neuromuscular adecuado, si así lo indica el anestesiólogo). No siempre es sencillo monitorizar la anestesia cuando no se está cerca de las vías de administración de los fármacos y, sobre todo, se ha de ajustar bien el plano anestésico (evitando movimientos y/o despertar intraoperatorio, así como la sobredosificación) y avanzarse a posibles complicaciones (arritmias, hipotensión...), teniendo en cuenta el tiempo en que no será posible acceder al paciente. Se ha de coordinar muy bien entre todo el equipo este tiempo en que es necesario estar fuera de quirófano. RSC2: Por mí es correcta y no añadiría nada más. RSC3: La discusión aborda de manera crítica los resultados obtenidos, contextualizándolos en relación con la literatura existente. La mención de la baja calidad de la evidencia y la necesidad de futuras investigaciones es un punto clave que refleja la integridad científica del informe. La inclusión de bibliografía relevante refuerza los argumentos presentados. RSC4: Página 107 “que se asumió igual al número de pacientes tratados en Aragón ante la escasez de datos publicados al respecto”, creo que más que “pacientes tratados” habría que indicar “número de pacientes susceptibles de tratamiento estimado en Aragón”, es decir, no se ha tratado realmente ese número de pacientes. RSC5: Aceptado sin modificaciones. RSC6: Al igual que en apartados anteriores, debemos especificar mejor en qué patologías hemos visto qué comparadores. No tiene sentido unir todos los tipos de tumor, sobre todo glioblastomas y metástasis y menos glioblastomas y gliomas de otro grado (pg. 103). En general nos centramos en la RIO pero es fundamental detallar a qué patología y que técnica se usó. Si tendría sentido unir diferentes técnicas de RIO para luego analizarlas por separado, pero nunca juntar patologías diferentes. En el análisis económico se habla de la RIO de forma general, pero creo que nos estamos refiriendo a la de electrones que es mucho más cara, esto habría que especificarlo y decir quizás, si no hay sobre Intrabeam, que hay otras técnicas más económicas que podrían inclinar la balanza hacia ser una técnica coste efectiva y también que faltan estudios de coste-utilidad. El lector inexperto descartará de forma	costes, ya que el coste adicional de la adquisición del equipo de RIO se evalúa ahora para distintos tamaños de población. RSC6: Como se comenta anteriormente, atendiendo al número de estudios disponibles se llevaron a cabo análisis de subgrupo por tipo de RIO y por población cuando fue posible. No obstante, se ha mejorado la redacción de los resultados diferenciando el tipo de RIO y población en cada caso para facilitar la comprensión de los resultados. Respecto al análisis económico, en el apartado de discusión se comenta que el precio del equipo de RIO se refiere únicamente a un equipo basado en aceleradores de electrones y las consecuencias de utilizar el precio (más bajo) de otros equipos. No obstante, se ha especificado en la metodología para que quede claro cuál es el tipo de equipo al que corresponde el precio. No se cuenta con información adicional sobre toxicidad y otros eventos adversos a la ya presentada en el apartado IV.1.5 procedente de los estudios incluidos para realizar la comparación sugerida. No obstante, como se comenta anteriormente, se ha mejorado la redacción de los resultados diferenciando el tipo de RIO y población en cada caso para facilitar la comprensión de los resultados, reflejando en la discusión y conclusiones que la evidencia se refiere casi en su totalidad a tumores primarios, y dentro de estos se ha realizado un análisis por separado para el glioblastoma, población con mayor número de estudios. A partir de la evidencia incluida, no es posible profundizar más

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	general la “RIO” pero puede que Intrabeam sea viable. Creo que 12000 euros de coste adicional por paciente es absolutamente desproporcionado. Pg. 105, en relación a la toxicidad, sería interesante recuperar información sobre el tema en una pequeña tabla comparando las diferentes técnicas, al menos lo que nos comentan nuestros oncólogos es que Intrabeam tiene muy poca dispersión de radiación, parecida a un aparato de rayos X, y la dosis que se aplica es muy localizada, desde luego con menor dosis en cerebro sano que la radioterapia externa (en este aspecto sería mucho más ventajoso).	en la eficacia diferencial según el tipo de población.
Conclusiones	RSC1: En el último punto de las conclusiones hay una frase que queda “suelta” y no se entiende (“Si bien los resultados organizativos.”). RSC2: Creo que es correcta. RSC3: Las conclusiones resumen de manera efectiva los hallazgos del informe. La cautela expresada sobre la calidad de la evidencia y la falta de conclusiones definitivas demuestra un enfoque equilibrado y basado en la evidencia. Se destaca la necesidad de nuevos estudios aleatorizados de alta calidad. RSC4: Sin comentarios. RSC5: Aceptado sin modificaciones. RSC6: No se deben considerar todos los tipos de tumor conjuntamente, sino de forma separada. Especificar resultados por patologías. Especificar que el estudio económico es con una terapia más cara y que no hay datos o no se ha hecho sobre las otras (debería hacerse puesto que creo cambiaría el impacto). Pg. 109 “Si bien los resultados organizativos ...” queda como frase “colgante”. Creo que las conclusiones no reflejan bien el trabajo realizado. Me pregunto por qué tenemos la impresión a nivel internacional en nuestros foros de la utilidad en metástasis cerebrales, quizás haya otros aspectos que puedan revisarse en la discusión como ¿qué evidencia hay de la RT externa? ¿qué datos aportan los ensayos clínicos sobre RT externa en metástasis? ¿Qué complicaciones asociadas y potenciales beneficios tendría la RIO?	RSC1: Se ha corregido la redacción de la frase señalada. RSC6: Como se comenta anteriormente, se ha mejorado la redacción de los resultados diferenciando el tipo de RIO y población en cada caso para facilitar la comprensión de los resultados. Respecto al análisis económico, en el apartado de discusión se comenta que el precio del equipo de RIO se refiere únicamente a un equipo basado en aceleradores de electrones y las consecuencias de utilizar el precio (más bajo) de otros equipos. No obstante, se ha especificado en la metodología para que quede claro cuál es el tipo de equipo al que corresponde el precio. Se ha corregido la redacción de la frase señalada. Como se ha comentado anteriormente, se ha modificado el texto para reflejar con más claridad la casi total ausencia de evidencia identificada en población con metástasis cerebral.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Anexos	RSC1: Sobre el Anexo 10. Cuando se hace referencia a las prolongaciones, creo que se tendría que mencionar a todo el equipo (no únicamente al anestesiólogo). Si se trata de una prolongación prevista, se debería de establecer un protocolo de actuación acorde con los espacios (quirófano, reanimación) y de los equipos (neurocirujanos, enfermería especializada en neurocirugía, neuro-anestesiólogos...). Ya se ha comentado previamente la necesidad de coordinación del equipo, especialmente en el momento de “salida fuera del quirófano” para adecuar el plano anestésico y la prevención de posibles complicaciones durante ese tiempo. RSC2: Bien. RSC3: La inclusión de anexos proporciona información adicional y apoya la transparencia del estudio. Esto incluye detalles sobre la metodología, resultados adicionales y la evaluación económica parcial. Esta práctica mejora la accesibilidad y comprensión del informe. RSC4: Sin comentarios. RSC5: Aceptado sin modificaciones. RSC6: Nada que añadir.	RSC1: Se ha mejorado la redacción en el texto en el apartado “IV.4.2 Consulta realizada a expertos”.
Otros comentarios	RSC1: A pesar de que la recomendación final del informe no es concluyente debido a la escasa evidencia en la literatura, se establece un buen punto de análisis de la efectividad, la seguridad y coste-efectividad de la RIO para este tipo de tumores. En las siguientes revisiones sobre el tema, se tendrá una base fiable y prolija con la que comparar los resultados nuevos que vayan apareciendo de forma que sea más sencillo establecer si tienen evidencia suficiente o no. RSC2: No hay más comentarios. RSC3: La evaluación económica parcial y el análisis de costes añaden un componente valioso al informe, considerando la viabilidad financiera de la implementación de la RIO en la práctica clínica. La consulta a expertos también enriquece la perspectiva del estudio. En resumen, el informe aborda de manera exhaustiva la evaluación de la RIO en tumores cerebrales, destacando su relevancia clínica y proporcionando una base sólida para futuras investigaciones y decisiones clínicas.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC4: Sin comentarios. RSC5: Nada que añadir. RSC6: Nada que añadir.	
RSC1: Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) (Juan L. Fernández Candil) RSC2: Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) (Susana Pacreu Terradas) RSC3: Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) (Arantxa Eraso Urién) RSC4: Sociedad Española de Física Médica (SEFM) (Alejandro García Romero) RSC5: Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) (José Luis Gil Salú) RSC6: Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) (Juan Solivera Vela)		

Revisiones de representantes de asociaciones de pacientes (RAP)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RAP1: Conformidad y aceptación total del informe.	
Resúmenes	No se han recibido comentarios	
Introducción	No se han recibido comentarios	
Metodología	No se han recibido comentarios	
Resultados	No se han recibido comentarios	
Discusión	No se han recibido comentarios	
Conclusiones	No se han recibido comentarios	
Anexos	No se han recibido comentarios	
Otros comentarios	No se han recibido comentarios	
RAP1: Asociación de Tumores Cerebrales (ASTUCE) (Manuel Meléndez Máxima)		

Revisiones de representantes de la industria (RI)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global		
Resúmenes	RI1: Sobre los resúmenes, nos gustaría comentar que, el informe se ha realizado sobretudo en base a la técnica de RIO con electrones, es decir, la IOERT, mientras que existe también la técnica realizada con fotones o IORT, las cuales son muy diferentes. Los autores identificaron en total 15 estudios relevantes para la evaluación de la eficacia y la seguridad. De ellos, seis estudios se realizaron con rayos X (IORT) y nueve con electrones (IOERT). La IORT y la IOERT tienen diferentes propiedades radiobiológicas y físicas y deben considerarse por separado. La IORT administrada con fotones de baja energía es más conforme y presenta una dosis uniforme al objetivo en comparación con la IOERT administrada con electrones. Esto se debe a que los electrones se someten a una dispersión de coulomb múltiple que conduce a una dosis no uniforme (subóptima) en presencia de heterogeneidades tisulares (clips, espacios de aire, etc.). Desafortunadamente, estas variaciones pueden ser bastante grandes (>10%). Además, la RIO tiene una caída rápida de la dosis lejos de la región objetivo prevista, lo que conduce a una menor toxicidad.	RI1: El uso del acrónimo RIO en el presente informe se refiere a “Radioterapia intraoperatoria” y no a un tipo concreto de RIO. En este sentido, tanto la RIO con rayos X como la RIO con electrones (y la braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis) son varias formas de radioterapia intraoperatoria (RIO) que se diferencian principalmente en el tipo de radiación utilizada. Para facilitar la comprensión del lector, y atendiendo a las diferencias señaladas, se ha mejorado la redacción sobre los diferentes tipos de RIO incluidos en el informe en el apartado I.2.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Por lo tanto, creemos que IORT e IOERT no deben mezclarse en un mismo análisis vistas como una misma técnica.	En relación con el análisis por separado de los distintos tipos de RIO, se han llevado a cabo análisis de sensibilidad, cuando los resultados lo han permitido, no resultando diferencias significativas entre estudios atendiendo al tipo de RIO evaluada (apartado IV.1.4.). Respecto al análisis económico, en el momento de realizar el análisis no se contaba con información sobre los precios relativos a otros equipos distintos del equipo basado en aceleradores de electrones. Es por ello que en el apartado de discusión se comenta que el precio del equipo de RIO se refiere únicamente a un equipo basado en aceleradores de electrones y las consecuencias de utilizar el precio (más bajo) de otros equipos.
Introducción	R1: Incluimos bibliografía actualizada de terapias realizadas con fotones: 1. Dejonckheere CS et al. 2023. Intraoperative or postoperative stereotactic radiotherapy for brain metastases: time to systemic treatment onset and other patient-relevant outcomes 2. Layer JP et al. 2023. Outcome assessment of intraoperative radiotherapy for brain metastases: results of a prospective observational study with comparative matched-pair analysis 3. de Castro DG et al. 2023. Intraoperative radiotherapy for brain metastases: firststage results of a single-arm, open-label, phase 2 trial 4. Diehl CD et al. 2022. Low-Energy X-Ray Intraoperative Radiation Therapy (Lex-IORT) for Resected Brain Metastases: A Single-Institution Experience 5. Steininger K et al. 2022. Intraoperative radiotherapy during awake craniotomies: preliminary results of a single-center case series 6. Hamed M et al. 2022. Benchmarking Safety Indicators of Surgical Treatment of Brain Metastases Combined with Intraoperative Radiotherapy: Results of Prospective Observational Study with Comparative Matched-Pair Analysis 7. Krauss, P et al. 2022. Resection of supratentorial brain metastases with intraoperative radiotherapy. Is it safe? Analysis and experiences of a single center cohort	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	8. Sarria GR et al. 2021. Dosimetric Comparison of Upfront Boosting With Stereotactic Radiosurgery Versus Intraoperative Radiotherapy for Glioblastoma 9. Diehl CD et al. 2023. Opportunities and Alternatives of Modern Radiation Oncology and Surgery for the Management of Resectable Brain Metastases	
Metodología	RI1: La metodología nos parece correcta, no obstante, los datos y cifras resultantes están únicamente basados en la terapia de electrones, por lo que los resultados obtenidos, tanto de seguridad como económicos, consideramos que no son indicativos la terapia RIO, teniendo un sesgo.	RI1: La metodología del informe se propone examinar tanto la RIO con electrones, como la RIO con rayos X y la Braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis. En el apartado de seguridad se comentan los efectos adversos expresados por los estudios incluidos, tanto en los estudios que evaluaron la RIO con electrones como la RIO con rayos X, puesto que no se identificaron estudios sobre la Braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis que cumplieran con los criterios de inclusión del informe. Respecto al análisis económico, en el momento de realizar el análisis no se contaba con información sobre los precios relativos a otros equipos distintos del equipo basado en aceleradores de electrones. Es por ello que en el apartado de discusión se comenta que el precio del equipo de RIO se refiere únicamente a un equipo basado en aceleradores de electrones y las consecuencias de utilizar el precio (más bajo) de otros equipos.
Resultados	RI1: Sobre los resultados, en primer lugar nos gustaría que se tuvieran en cuenta los estudios actualizados que proporcionamos en el apartado “sobre la introducción”. Además entendemos que los resultados económicos no reflejan la realizada económica y coste por procedimiento en el caso de la IORT. En la actualidad, el coste de una máquina de IORT modelo Intrabeam 600 de ZEISS es de 600.000 euros, esta máquina tiene una vida útil de 10 años, y bajo este coste hay incluidos aplicadores para 800 usos a lo largo de los 10 años. El coste de mantenimiento es de 55.000 euros por año a incluir a lo largo de nueve años. Teniendo esto en cuenta, el coste por paciente/tratamiento resultaría en 1.369 euros, siendo este un valor mucho menor que el que aparece en el informe.	RI1: La primera y última referencia fueron identificadas a través del sistema de alertas pero no fueron incluidas: la primera se trata de una publicación que sale del estudio de Hamed et al. (2022) y Layer et al. (2023) pero en esta referencia las medidas de resultado evaluadas no son las evaluadas en el presente informe. En el caso de la última referencia, se excluyó por el tipo de diseño (revisión no sistemática). El resto de referencias aportadas fueron identificadas en

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
		la búsqueda electrónica. La 2ª y 6ª referencias están incluidas en el informe y los motivos de exclusión del resto de referencias se presentan en el Anexo 6. Respecto al análisis económico, en el momento de realizar el análisis no se contaba con información sobre los precios relativos a otros equipos distintos del equipo basado en aceleradores de electrones. Es por ello que en el apartado de discusión se comenta que el precio del equipo de RIO se refiere únicamente a un equipo basado en aceleradores de electrones y las consecuencias de utilizar el precio (más bajo) de otros equipos.
Discusión	RI1: El informe concluye que la inclusión de la RIO en el tratamiento de rutina genera un aumento de los costos. Teniendo en cuenta los escenarios que se compararon, esto no sorprende. Cuando se aplica una nueva tecnología además de la atención estándar, esto obviamente conducirá a mayores costos de tratamiento. También debe examinarse el escenario de que la RIO reemplace a la radioterapia externa en el tratamiento de las metástasis cerebrales. Sin embargo, el análisis de costes realizado alberga algunas incertidumbres. Debido a la falta de datos publicados adecuados sobre la población objetivo, los autores suponen 30 pacientes por año basándose en declaraciones de expertos para la región de Aragón. Si se supone que esta población es mayor, el costo incremental por paciente se reduciría. Además, los autores admiten que los cálculos se hicieron en base a los costos de los aceleradores de electrones, que son más caros que las unidades de protones y que el costo incremental por paciente (en el escenario donde se compra el equipo) sería menor al asumir los costos de RIO en lugar de IOERT. También en este aspecto recomendamos analizar ambas técnicas por separado.	RI1: Respecto a la diferenciación entre poblaciones, se ha modificado el análisis para tener en cuenta la eliminación del tratamiento con radioterapia externa al administrarse la RIO en población con tumores cerebrales secundarios resecables. Por su parte, también se ha modificado el análisis de costes para evaluar el coste adicional de la adquisición del equipo de RIO para distintos tamaños de población. Por último, respecto al precio del equipo de RIO, como ya se ha comentado, en el momento de realizar el análisis no se contaba con información sobre los precios relativos a otros equipos distintos del equipo basado en aceleradores de electrones. Es por ello que en el apartado de discusión se comenta que el precio del equipo de RIO se refiere únicamente a un equipo basado en aceleradores de electrones y las

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
		consecuencias de utilizar el precio (más bajo) de otros equipos.
Conclusiones	RI1: Una publicación reciente demuestra que la RIO puede reducir el tiempo total hospitalario para el tratamiento de la MO (pacientes hospitalarios y ambulatorios) en comparación con la SRT (Dejonckheere CS et al. 2023). Por lo tanto, la RIO puede ayudar a ahorrar recursos de tratamiento limitados y reducir los costos del tratamiento. Este aspecto, así como otros costes indirectos y el impacto en los pacientes (por ejemplo, influencia en el acortamiento de las listas de espera, aspectos sociales) deben tenerse en cuenta al analizar los costes de implementación de una nueva tecnología. Lo ideal sería realizar un análisis de rentabilidad, como pretendían los autores. Por lo tanto, tendría sentido esperar los resultados de otros estudios prometedores, que proporcionarán datos sólidos sobre los resultados de los pacientes y permitirán un análisis fiable.	RI1: En el análisis de costes, se asume que los costes de hospitalización relacionados con estos tratamientos ya incluyen el tiempo de la hospitalización, al ser denominado en algunos boletines oficiales como “proceso completo”. La diferencia entre ellos está siendo considerada en el caso de la población con tumores secundarios resecables, donde la radioterapia externa puede ser eliminada por la administración de la RIO. Respecto a la perspectiva utilizada, se aplica la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, y no una más amplia como la social, ya que en los informes de ETS es esta la que se solicita.
Anexos	No se han recibido comentarios	
Otros comentarios	RI1: Los propios autores señalan que algunos estudios son muy antiguos (es decir, los estudios no reflejan el estado actual de la técnica a medida que la tecnología y el tratamiento del cáncer han evolucionado) y proporcionan una lista de estudios en curso, muchos de los cuales se completarán este año. Desde nuestro punto de vista, los resultados de estos prometedores estudios deben tenerse en cuenta ya que los autores no planean la próxima actualización hasta 2028. Además, los propios autores concluyen que actualmente no es posible establecer una recomendación a favor o en contra de la RIO. en el tratamiento de tumores cerebrales resecables y metástasis. Los autores excluyeron varios artículos de RIO por diseño. Nos gustaría entender por qué estudios como Cifarelli et al. 2019 y Kahl et al. 2021 fueron excluidos.	RI1: Se plantea actualizar el informe después de la finalización de todos los estudios identificados en el momento de su desarrollo, en lugar de hacerlo tras la conclusión individual de cada estudio para garantizar una revisión integral y precisa del conjunto de datos identificados en el periodo actual. Conforme al protocolo del informe, se excluyeron revisiones no sistemáticas (Cifarelli et al. 2019) y estudios sin grupo control (Kahl et al. 2021) (Tabla 1 y Anexo 6).
RI1: Carl ZEISS Meditec Iberia SAU (Eva Mª Márquez)		

Anexo 6. Estudios excluidos a texto completo

Seguridad y efectividad

Revisiones

Excluidas por diseño (k = 1)
Bander ED, Knisely JPS, Schwartz TH. Brachytherapy for central nervous system tumors. J Neurooncol. 2022 Jul;158(3):393-403.
Excluidas por diseño de los estudios incluidos (k = 2)
Pascual, Juan Silvestre G.; Cruz-Lim, Ella Mae D.; Ylanan, Aveline Marie D.; Ignacio, Katrina Hannah D.; Cañal, Johanna Patricia A.; Khu, Kathleen Joy O. Treatment Protocols and Outcomes of Intraoperative Radiotherapy for Brain Metastases: A Systematic Review. Eurasian Journal of Medicine & Oncology. 2021; 5(4):281-290.
Ylanan, Aveline Marie D; Pascual, Juan Silvestre G; Cruz-Lim, Ella Mae D; Ignacio, Katrina Hannah D; Canal, Johanna Patricia A; Khu, Kathleen Joy O. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: A systematic review of techniques and outcomes. J Clin Neurosci. 2021; 93(dpi, 9433352):36-41.

Estudios primarios

Excluidos por intervención (k = 7)
Ayala Alvarez DS, Watson PGF, Popovic M, Heng VJ, Evans MDC, Panet-Raymond V, Seuntjens J. Evaluation of Dosimetry Formalisms in Intraoperative Radiation Therapy of Glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023 Nov 1;117(3):763-773.
Chitti B, Goyal S, Sherman JH, Caputy A, Sarfaraz M, Cifter G, Aghdam H, Rao YJ. The role of brachytherapy in the management of brain metastases: a systematic review. J Contemp Brachytherapy. 2020 Feb;12(1):67-83.
Dalle Ore, C.L.; Ames, C.P.; Magill, S.T.; Deviren, V.; Aghi, M.K.; Lau, D. Initial Experience with Intraoperative Phosphorous-32 Brachytherapy During Resection of Malignant Spinal Tumors. World Neurosurg. 2018; 115:e785-e793.
Goldson, A L; Streeter, O E Jr; Ashayeri, E; Collier-Manning, J; Barber, J B; Fan, K J. Intraoperative radiotherapy for intracranial malignancies. A pilot study. Cancer. 1984; 54(11 Suppl):2807-13.
Lyons, Matthew; Phang, Isaac; Eljamel, SamThe effects of PDT in primary malignant brain tumours could be improved by intraoperative radiotherapy. Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2012; 9(1):40-45
Mooney MA, Bi WL, Cantalino JM, Wu KC, Harris TC, Possatti LL, Juvekar P, Hsu L, Dunn IF, Al-Mefty O, Devlin PM. Brachytherapy with surgical resection as salvage treatment for recurrent high-grade meningiomas: a matched cohort study. J Neurooncol. 2020 Jan;146(1):111-120.
Ueki, K; Matsutani, M; Nakamura, O; Tanaka, Y. Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the treatment of solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. Neurol Med Chir (Tokyo). 1996; 36(6):364-9.
Excluidos por diseño (k = 53)
Abe, M; Fukuda, M; Yamano, K; Matsuda, S; Handa, H. Intra-operative irradiation in abdominal and cerebral tumours. Acta Radiol Ther Phys Biol. 1971; 10(4):408-16.
Abe, M; Takahashi, M; Shibamoto, Y; Ono, K. Application of intraoperative radiation therapy to refractory cancers. Ann Radiol (Paris). 1989; 32(6):493-4.
Abe, M; Takahashi, M; Yabumoto, E. Intraoperative radiotherapy of advanced cancers. Strahlentherapie. 1973; 146(4):396-402.
Bourgeois, D. J.; Gomez, J.; Demmy, T. VATS With HDR Intraoperative Brachytherapy for Chest Wall Tumors. Oncol. 2014; 28(1S).
Brachman, D.; Nakaji, P.; Dardis, C.; Sorensen, S.; Thomas, T.; Smith, K.; Sanai, N.; Youssef, E.; McBride, H. Surgery (S) and permanent intraoperative brachytherapy (BT) improves time to progression of recurrent intracranial neoplasms: A report of 27 cases using a modular, biocompatible carrier and real-time dosimetric planning. Neuro-Oncology. 2014; 16((Sorensen S.) St. Joseph's Hospital, Phoenix, AZ, United States):v10.

Brehmer, Stefanie; Sarria, Gustavo R; Würfel, Sara; Sulejmani, Ardita; Schneider, Frank; et al. INTRAMET: Results of a prospective, single-arm, open-label phase II trial of intraoperative radiotherapy after resection of brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41:2031-2031.

Calvo, F.A.; Sierrasesumaga, L.; Martin, I.; Santos, M.; Voltas, J.; Berian, J.M.; Canadell, J. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of pediatric tumors. *ONCOLOGIA*. 1990; 13(5):230-234.

Chung, Y G; Kim, C Y; Lee, H K; Lee, K C; Chu, J W; Choi, M S. Preliminary experiences with intraoperative radiation therapy (IORT) for the treatment of brain tumors. *J Korean Med Sci*. 1995; 10(6):449-52.

Cifarelli, Christopher P; Brehmer, Stefanie; Vargo, John Austin; Hack, Joshua D; Kahl, Klaus Henning; et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for surgically resected brain metastases: outcome analysis of an international cooperative study. *J Neurooncol*. 2019; 145(2):391-397.

Cifarelli, Christopher P; Jacobson, Geraldine M. Intraoperative Radiotherapy in Brain Malignancies: Indications and Outcomes in Primary and Metastatic Brain Tumors. *Front. oncol*. 2021; 11(101568867):768168.

Colombo, F; Francescon, P; Cavedon, C; Casentini, L; Zanusso, M. Employ of a new device for intra-operative radiotherapy of intracranial tumours. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001; 143(8):827-31.

de Castro, Douglas Guedes; Sanematsu, Paulo Issamu Jr; Pellizzon, Antonio Cassio Assis; et al. Intraoperative radiotherapy for brain metastases: first-stage results of a single-arm, open-label, phase 2 trial. *J Neurooncol*. 2023; (8309335).

Diehl, Christian D; Pigorsch, Steffi U; Gempt, Jens; Krieg, Sandro M; Reitz, Silvia; et al. Low-Energy X-Ray Intraoperative Radiation Therapy (Lex-IORT) for Resected Brain Metastases: A Single-Institution Experience. *Cancers (Basel)*. 2022; 15(1).

Fabrini MG, Perrone F, De Franco L, Pasqualetti F, Grespi S, Vannozzi R, Cionini L. Perioperative high-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent malignant gliomas. *Strahlenther Onkol*. 2009 Aug;185(8):524-9

Folkert MR, Bilsky MH, Cohen GN, Zaider M, Dauer LT, et al. Intraoperative 32P high-dose rate brachytherapy of the dura for recurrent primary and metastatic intracranial and spinal tumors. *Neurosurgery*. 2012 Nov;71(5):1003-10

Folkert, M.R.; Bilsky, M.; Morikawa, L.K.; Zaider, M.; Cohen, G.N.; Dauer, L.; Cox, B.; Boland, P.; Yamada, Y. Intraoperative 32P high dose rate brachytherapy plaque for primary, recurrent, and metastatic intracranial and paraspinal tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2011; 81(2):S293.

Folkert, Michael R; Bilsky, Mark H; Cohen, Gil'ad N; Zaider, Marco; Dauer, Lawrence et al. Intraoperative 32P high-dose rate brachytherapy of the dura for recurrent primary and metastatic intracranial and spinal tumors. *Neurosurgery*. 2012; 71(5):1003-1.

Fujiwara, T; Honma, Y; Ogawa, T; Irie, K; Kuyama, H; Nagao, S; Takashima, H; Hosokawa, A; Ohkawa, M; Tanabe, M. Intraoperative radiotherapy for gliomas. *J Neurooncol*. 1995; 23(1):81-6.

Gallina, P; Francescon, P; Cavedon, C; Casamassima, F; Mungai, R; et al. Stereotactic interstitial radiosurgery and intraoperative radiotherapy with a miniature x-ray device in the treatment of selected brain tumors - Preliminary results. *Radiosurgery: 5th International Stereotactic Radiosurgery Society Meeting, Las Vegas, Nev., June 2001*. 2002; 4:167-178.

Giordano, FA; Abo-Madyan, Y; Brehmer, S; Herskind, C; Sperk, E; Schneider, F; et al. Intraoperative radiotherapy (IORT)-a resurrected option for treating glioblastoma?. *Transl Cancer Res*. 2014; 3(1):94-105.

Giordano, FA; Brehmer, S; Murle, B; Welzel, G; Sperk, E; Keller, A; Abo-Madyan, Y; Scherzinger, E; Clausen, S; Schneider, F; et al. Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma (INTRAGO): an Open-Label, Dose-Escalation Phase I/II Trial. *Neurosurgery*. 2018; 84(1):41-49.

Giordano, FA; Brehmer, S; Murle, B; Welzel, G; Sperk, E; et al. First Data from the Phase I/II Study on intraoperative Radiotherapy (IORT) in Glioblastoma multiforme (INTRAGO). *STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE*. 2016; 192:7-7.

Giordano, Frank A; Brehmer, Stefanie; Abo-Madyan, Yasser; Welzel, Grit; Sperk, Elena; Keller, Anke; Schneider, Frank; Clausen, Sven; Herskind, Carsten; Schmiedek, Peter; Wenz, Frederik. INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme- a phase I/II dose escalation study. *BMC Cancer*. 2014; 14(100967800):992.

Gouda, J; Brown, J; Carter, D; Dobelbower, R R Jr. Malignant brain tumors treated with IORT. *Front. radiat. ther. oncol*. 1997; 31(125544):87-91.

Imber, B.S.; Lee, M.; Cohen, G.N.; Brennan, C.W.; Bilsky, M.H.; Young, R.J.; Yamada, Y. Intraoperative phosphorus-32 (P32) highdose rate (HDR) dural brachytherapy for primary, recurrent and metastatic intracranial tumors. *Brachytherapy*. 2018; 17(4):S43-S44.

Imber, BS; Wolden, SL; Stambuk, HE; Matros, E; Wexler, LH; Drew, AS; Rosen, EB; Ganly, I; Cohen, GN; Damato, AL. Novel intraoperative radiotherapy utilizing prefabricated custom three-dimensionally printed high-dose-rate applicators. *Brachytherapy*. 2019; 18(3):277-284.

Kahl KH, Balagiannis N, Höck M, Schill S, Roushan Z, et al. Intraoperative radiotherapy with low-energy x-rays after neurosurgical resection of brain metastases-an Augsburg University Medical Center experience. *Strahlenther Onkol.* 2021 Dec;197(12):1124-1130.

Kalaparakal, J; Goldman, S; Marymont, M; Sathiaselalan, V; Alden, T; et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) with the photon radiosurgery system (PRS) in children with recurrent brain tumors: Chicago children's hospital experience. 2008; 10(3):498-498.

Kalaparakal, JA; Goldman, S; Sathiaselalan, V; Marymont, MH; Tomita, T. Intraoperative radiation therapy with the photon radiosurgery system in children with recurrent brain tumors: A preliminary report. *Neuro-oncol.* . 2004; 6(4):429-429.

Kalaparakal, JA; Goldman, S; Sathiaselalan, V; Marymont, MH; Tomita, TT. A phase I study of intraoperative radiation therapy in children with recurrent brain tumors - A preliminary report. *Proceedings of the 46th Annual ASTRO Meeting.* 2004; 60(1):S257-S258.

Kalaparakal, John A; Goldman, Stewart; Stellpflug, Wendy; Curran, John; Sathiaselalan, Vythialingam; et al. Phase I study of intraoperative radiotherapy with photon radiosurgery system in children with recurrent brain tumors: preliminary report of first dose level (10 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(3):800-8.

Kargiotis, O; Kyritsis, AP. Radiation-Induced Peripheral Nerve Disorders. *Neurologic complications of cancer therapy.* 2012;355.

Krauss, Philipp; Steininger, Kathrin; Motov, Stefan; Sommer, Bjoern; Bonk, Maximilian Niklas; et al. Resection of supratentorial brain metastases with intraoperative radiotherapy. Is it safe? Analysis and experiences of a single center cohort. *Front. surg.* 2022; 9(101645127):1071804.

Matsutani, M. Intraoperative Radiation-Therapy (Ior) For Malignant Brain-Tumors. 1987; 5(2):176-176.

Matsutani, M; Nakamura, O. Intraoperative Radiation-Therapy (Iort) For Cerebral Glioblastoma. 1991; 66:181-183.

Nakamura, O; Matsutani, M; Shitara, N; Okamoto, K; Kaneko, M; Nakamura, H; Asai, A; Ueki, K; Shimizu, T; Tanaka, YNew treatment protocol by intra-operative radiation therapy for metastatic brain tumours. *Acta neurochirurgica.* 1994.131:91-96.

Nibhanupudy, Jr; Goldson, Al; Ashayeri, E; Jacobs, M; King, G. Dose Distributions For Combined External Photon And Intraoperative Electron Radiotherapy In Intracranial Malignancies. 1983; 10(4):524-524.

Ortiz de Urbina, D; Santos, M; Garcia-Berrocá, I; Bustos, J C; Samblas, J; et al. Intraoperative radiation therapy in malignant glioma: early clinical results. *Neurol Res.* 1995; 17(4):289-94.

Prott, F J; Willich, N; Palkovic, S; Horch, C; Wassmann, H. A new method for treatment planning and quality control in IORT of brain tumors. *Front. radiat. ther. oncol.* 1997; 31(125544):97-101.

Prott, F.J.; Willich, N.; Wagner, W.; Palkovic, S.; Schober, O.; Alfrink, M.; Heidgerd, S.; Schüller, P. Intraoperative radiotherapy of malignant brain tumors. *ONKOLOGIE.* 1997; 20(2):138-142.

Sakai, N; Niikawa, S; Yamada, H; Nishimura, Y; Andoh, T; Shimokawa, K. Longer survival in high grade gliomas: intraoperative radiation therapy (IORT) and immunocytochemical assessment of their growth potential. *J Clin Neurosci.* 1996; 3(1):46-51.

Sarria, Gustavo R; Sperk, Elena; Han, Xiaodi; Sarria, Gustavo J; Wenz, Frederik; et al. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: an international pooled analysis. *Radiother Oncol.* 2020; 142(rae, 8407192):162-167.

Shibamoto, Y; Yamashita, J; Takahashi, M; Abe, M. Intraoperative radiation therapy for brain tumors with emphasis on retreatment for recurrence following full-dose external beam irradiation. *Am J Clin Oncol.* 1994; 17(5):396-9.

Spikolovas, V; Valuckas, A; Atkocius, V; Mudenas, A; Cepulis, V; Drulia, E; Mickevicius, R. IORT in a Lithuanian Oncology Center. *Front. radiat. ther. oncol.* 1997; 31(125544):84-6.

Steininger, K; Kahl, K H; Konietzko, I; Wolfert, C; Motov, S; et al. Intraoperative radiotherapy during awake craniotomies: preliminary results of a single-center case series. *Neurosurg Rev.* 2022; 45(6):3657-3663.

Torre, W; Sierra, A. Postoperative complications of lung resection after induction chemotherapy using Paclitaxel (and radiotherapy) for advanced non-small lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2002; 43(4):539-44.

Usyckin, Sergey; Calvo, Felipe; dos Santos, Marcos A; Samblas, Jose; de Urbina, David Ortiz; et al. Intra-operative electron beam radiotherapy for newly diagnosed and recurrent malignant gliomas: feasibility and long-term outcomes. *Clin Transl Oncol.* 2013; 15(1):33-8.

Weil, Robert J; Mavinkurve, Gaurav G; Chao, Samuel T; Vogelbaum, Michael A; Suh, John H; et al. Intraoperative radiotherapy to treat newly diagnosed solitary brain metastasis: initial experience and long-term outcomes. *J Neurosurg.* 2015; 122(4):825-32.

Yamada, Y.; Zaider, M.; Golembeski, T.; Dauer, L.; Bilsky, M.H. A novel application of 32P for high-dose-rate brachytherapy of the dura during decompressive spine radiosurgery. *Brachytherapy.* 2010;

9(Yamada Y.) Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, United States):S86.
Yamada, S; Takai, Y; Nemoto, K; Ogawa, Y; Kakuto, Y; et al. Treatment results by uneven fractionated irradiation, low-dose rate telecobalt therapy as a boost, and intraoperative irradiation for malignant glioma. <i>Tohoku J Exp Med.</i> 1992; 167(4):259-66.
Yanagawa, S; Doi, H; Sakai, N; Yamada, H. Intraoperative radiation therapy (IORT) of malignant gliomas. <i>Strahlentherapie und Onkologie.</i> 1989; 165(11):781.
Zhong, Y B; Zhou, W; Zuo, H Z. Intraoperative radiation therapy (IORT) for cerebral malignant gliomas. <i>Strahlentherapie und Onkologie.</i> 1992; 168(8):472.
Excluidos por medida de resultado (k = 2)
Sarria, Gustavo R; Smalec, Zuzanna; Muedder, Thomas; Holz, Jasmin A; Scafa, Davide; Koch, David; Garbe, Stephan; Schneider, Matthias; Hamed, Motaz; Vatter, Hartmut; Herrlinger, Ulrich; Giordano, Frank A; Schmeel, Leonard Christopher. Dosimetric Comparison of Upfront Boosting With Stereotactic Radiosurgery Versus Intraoperative Radiotherapy for Glioblastoma. <i>Front. oncol.</i> 2021; 11(101568867):759873.
Vargo, John A; Sparks, Kristie M; Singh, Rahul; Jacobson, Geraldine M; Hack, Joshua D; Cifarelli, Christopher P. Feasibility of dose escalation using intraoperative radiotherapy following resection of large brain metastases compared to post-operative stereotactic radiosurgery. <i>J Neurooncol.</i> 2018; 140(2):413-420.
Excluidos por población (k = 7)
Aitken, D R; Hopkins, G A; Archambeau, J O; Moores, D C; Weeks, D A; et al. Intraoperative radiotherapy in the treatment of neuroblastoma: report of a pilot study. <i>Ann Surg Oncol.</i> 1995; 2(4):343-50.
Gillis, Amy M; Sutton, Elizabeth; Dewitt, Kelly D; Matthey, Katherine K; Weinberg, Vivian; et al. Long-term outcome and toxicities of intraoperative radiotherapy for high-risk neuroblastoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2007; 69(3):858-64.
Haase, G M; Meagher, D P Jr; McNeely, L K; Daniel, W E; Poole, M A; Blake, M; Odom, L F. Electron beam intraoperative radiation therapy for pediatric neoplasms. <i>Cancer.</i> 1994; 74(2):740-7.
Haas-Kogan, D A; Fisch, B M; Wara, W M; Swift, P S; Farmer, D L; et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2000; 47(4):985-92.
Kaufman, B H; Gunderson, L L; Evans, R G; Burgert, E O Jr; Gilchrist, G S; Smithson, W A. Intraoperative irradiation: a new technique in pediatric oncology. <i>J Pediatr Surg.</i> 1984; 19(6):861-2.
Riemann, Burkhard; Konemann, Stefan; Popping, Daniel; Kopka, Klaus; Weckesser, Matthias; et al. Early effects of irradiation on [(123)I]-IMT and [(18)F]-FDG uptake in rat C6 glioma cells. <i>Strahlenther Onkol.</i> 2004; 180(7):434-41.
Sharma, P K; Schuller, D E; Goodman, J H; Smith, S P; Goldman, F P; et al. Maxillary removal and reinsection for anterior cranial base tumors: long-term results. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 1998; 124(2):149-52.
Análisis de datos (k = 1). No se informa del efecto de la RIO separado de la radioterapia externa
Hsieh, Jason; Elson, Paul; Otvos, Balint; Rose, Jonathan; Loftus, Christopher; Rahmathulla, Gazanfar; Angelov, Lilyana; Barnett, Gene H; Weil, Robert J; Vogelbaum, Michael A Tumor progression in patients receiving adjuvant whole-brain radiotherapy vs. localized radiotherapy after surgical resection of brain metastases. <i>Neurosurgery.</i> 2015; 76(4): 411-20.

Aspectos éticos, legales, sociales y organizacionales

Excluidos por diseño (k = 1)
Folkert, M.R.; Hrycushko, B.A.; Desai, N.; Albuquerque, K.; Meyer, J.; et al. Development of a comprehensive brachytherapy and intraoperative radiation therapy program at UT Southwestern (UTSW)Abstracts / Brachytherapy 15 (2016) S21eS204
Excluidos por objetivo (k = 6)
Baghani, HR; Aminafshar, B. In-field radiation contamination during intraoperative electron radiation therapy with a dedicated accelerator. 2020; 155.
Criswell, Amber; Harris, Crystal. Intraoperative Radiation Therapy. <i>Radiation Therapist.</i> 2017; 26(1):45-68.
Feain, IJ; Court, L; Palta, JR; Beddar, S; Keall, P. Innovations in Radiotherapy Technology. 2017; 29(2):120-128.

Ironside, A.J.; Ironside, J.W. Pathology of tumours of the central nervous system. Surgery (GBR). 2012; 30(3):107-115.

Meybodi, Afsoun; Esmail Akbari, Mohammad; Meybodi, Amir Saied; Rakhsha, Afshin; Vaezi, Marjan; Zohrevand, Amir Hossein. First Experience of Intraoperative Radiation Therapy in Cerebral High Grade Glioma in Iran: A Report of Three Cases and Literature Review. Iran J Cancer Prev. 2015; 8(5):e3795.

Strohl, R.A. Radiation therapy. Recent advances and nursing implications. Nurs Clin North Am. 1990; 25(2):309-29.

Excluidos por población (k = 1)

Armoogum, K.; Ackland, C.; Gardner, J. Implementation and experiences of an intraoperative radiotherapy service. J. Radiother. Pract. 2006; 5(4):203-210.

No disponible (k = 1)

Schüller P, Palkovic S, Schröder J, Schuck A, Micke O, Wassmann H, Willich N. Clinical results and results of quality assurance of intraoperative radiotherapy (IORT) in 72 brain tumor patients: Implications of a "learning curve". 27. Deutscher Krebsskongress 2006, Berlin, 22.-26.03.2006, Postervortrag.

Anexo 7. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos (efectividad y seguridad)

Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos. Escala RoB-2

Estudio: Li et al. (2023)

Study design

☒

Individually-randomized parallel-group trial

☐

Cluster-randomized parallel-group trial

☐

Individually randomized cross-over (or other matched) trial

Specify which outcome is being assessed for risk of bias:

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (IC95%0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

No se obtuvieron diferencias significativas entre la RIO y el control en el tiempo de supervivencia general. No obstante, en un análisis únicamente con las personas con glioblastomas se observó que la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor para el grupo de la RIO frente al control (p = 0.046). No se obtuvieron diferencias significativas entre la RIO y el control en el tiempo de supervivencia libre de progresión (p =0.054). No obstante, en un análisis únicamente con las personas con glioblastomas se observó que la mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo que recibió la RIO frente al control (p < 0.018). No hubo diferencias significativas entre grupos en la tasa de recurrencia local ni distal. No hubo diferencias significativas entre grupos en complicaciones (eventos adversos)

Is the review team's aim for this result...

☒

to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)

☐

to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

☒ Journal article(s) with results of the trial

☐ Trial protocol

☐ Statistical analysis plan (SAP)

☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)

☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)

☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)

☐ Conference abstract(s) about the trial

☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)

☐ Research ethics application

☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)

☐ Personal communication with trialist

☐ Personal communication with the sponsor

1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hubo diferencias en las medidas clínicas entre los grupos en línea base	Probably No
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Low
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No se especifica si los pacientes estuvieron cegados a su intervención	No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención el personal que la realizó la intervención no pudo estar cegado a la condición de los participantes.	Yes
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable
2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis se realizaron con todos los participantes elegibles después de la aleatorización	Yes
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Los datos estuvieron disponibles para todos o prácticamente todos los participantes	Yes
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Low
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	Probably no
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados es el mismo en todos los grupos	Probably no
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los datos fueron analizados por investigadores independientes	No
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Low
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio parece no estar disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporal fueron acordes con lo planeado	No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio parece no estar disponible, por tanto, no se puede comparar si los tipos de análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado	No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Overall risk of bias		

Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Estudio: Meybodi et al. (2017)		
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (IC95%0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Salud mental y complicaciones (eventos adversos) En salud mental, se observó una mayor tasa de depresión y trastorno obsesivo-compulsivo en el grupo que recibió la RIO frente al control, pero no se ofrecen contrastes intergrupo. No se observaron complicaciones perioperatorias significativas entre ambos grupos.		
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)		
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ Journal article(s) with results of the trial ☐ Trial protocol ☐ Statistical analysis plan (SAP) ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) ☐ Conference abstract(s) about the trial ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) ☐ Research ethics application ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Personal communication with trialist ☐ Personal communication with the sponsor		
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Se comenta que hubo aleatorización pero no se describe el método utilizado	No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta	No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No se informa si se compararon las características en línea base entre los grupos	No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No se especifica si los pacientes estuvieron cegados a su intervención	No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención el personal que la realizó la intervención no pudo estar cegado a la condición de los participantes	Yes
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable
2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis se realizaron con todos los participantes elegibles después de la aleatorización	Yes
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Los datos estuvieron disponibles para todos o prácticamente todos los participantes	Yes
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Low
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	Probably no
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados es el mismo en todos los grupos	Probably no
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No se informa si los evaluadores estuvieron cegados a la asignación	No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Salud mental: La medida principal es auto-reportada, por lo que es posible que los resultados se vean influidos por el conocimiento de la intervención recibida Complicaciones: Dado que la medida es objetiva parece poco probable que los participantes/evaluadores pudieran influir en los resultados	Probably yes Probably no
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	Salud mental: La única diferencia entre grupos fue la intervención (RIO), por lo que es probable que los resultados se vean influenciados por el conocimiento de la intervención recibida Complicaciones: No aplica	Probably yes No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo alto (medida auto-reportada) Riesgo de sesgo bajo (medida objetiva)	High Low
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio parece no estar disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporal fueron acordes con lo planeado	No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio parece no estar disponible, por tanto, no se puede comparar si los tipos de análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado	No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo alto	High

Riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos. Escala ROBINS-I

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage	
Specify the review question	
Participants	Personas con tumor cerebral maligno primario o secundario abordable quirúrgicamente (resecable)
Experimental intervention	RIO con electrones, RIO con rayos X o Braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis en la cirugía de resección
Comparator	Cirugía de resección en solitario; Tratamiento habitual (cirugía de resección + radioterapia externa con o sin quimioterapia)
Outcomes	Medidas autoinformadas: Calidad de vida relacionada con la salud; salud mental. Medidas objetivas: Mortalidad por la enfermedad; supervivencia; supervivencia libre de progresión; control local del tumor o metástasis cerebral; Complicaciones y eventos adversos leves y graves
List the confounding domains relevant to all or most studies: Edad; Sexo; Tipo de tumor/metastasis; Recurrencia; Nivel funcional previo; Tratamiento adyuvante	
List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes: TAU (cirugía de resección, radioterapia externa, quimioterapia, etc.)	
ROBINS-I tool (Stage II): Studies	
• Foster et al. (2020) • Hamed et al. (2022) + Layer et al. (2023) • Krivoschapkin et al. (2021) • Sakai et al. (1991) • Hara et al. (1995) • Matsuo et al. (2007) • Matsutani et al. (1994) • Nemoto et al. (2002) • Schueller et al. (2005) • Shinoda et al. (1997) • Shinoda et al. (1998) • Wagner et al. (2000) • Willich et al. (1997)	

Förster et al. (2020))		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con tumor cerebral maligno primario (glioblastoma) abordable quirúrgicamente (resecable)	
Experimental intervention	RIO con rayos X + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)	
Comparator	TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)	
Is your aim for this study...?		
X to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention		
□ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Tasas de recurrencia (progresión) local y distal		
Specify the numerical result being assessed: La tasa de recurrencia local fue significativamente más baja en el grupo intervención que en el grupo control ($p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas entre grupos en la tasa de recurrencia distal		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Si, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.	Estudio retrospectivo con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	Se seleccionaron participantes con resultados específicos en pruebas de imagen.	Y
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		PY
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		PY
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome; and this could not be adjusted for in analyses;	Serious

3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	Tres pacientes del grupo de intervención fueron excluidos del análisis debido a desviaciones en el protocolo de tratamiento	Y
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No información	NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	There were deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome	Serious
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Hay más de un 10% de pérdidas en el grupo intervención	N
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información.	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información.	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		
Risk of bias judgement	No information is reported about missing data or the potential for data to be missing.	NI
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2. ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3. ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious

Hamed et al. (2022) y Layer et al. (2023)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con metástasis cerebral	
Experimental intervention	RIO con rayos X + cirugía de resección	
Comparator	Cirugía de resección	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Complicaciones (eventos adversos) y mortalidad a 30 días y supervivencia al año		
Specify the numerical result being assessed: No se observaron diferencias significativas entre grupos en complicaciones ni mortalidad ($p > 0.05$)		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Si, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.	Cohorte prospectiva con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Si, se realiza un análisis matching	Y
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		PY
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; and Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding	Moderate
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		

3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medida reportada por el clínico (KPS): Y. Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas): PN	Y / PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	Medida reportada por el clínico: The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants) and The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants. Medidas objetivas: The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Serious / Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1 ... multiple outcome measurements within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different subgroups?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	Reportada: The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain. Objetivas: The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains	Serious / Moderate

Hara et al. (1995)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con astrocitomas de bajo grado	
Experimental intervention	RIO con electrones + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)	
Comparator	TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia; cirugía de resección + quimioterapia)	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention		
☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Tasa de supervivencia y complicaciones (eventos adversos)		
Specify the numerical result being assessed: La tasa de supervivencia a 2 años del grupo intervención fue significativamente mayor que la del grupo control ($p < 0,05$). En relación con las complicaciones se observó que un paciente tuvo una lesión quística en la zona de intervención con queja de dolor de cabeza intenso 55 meses después de la RIO que derivó en necrosis por radiación sin células neoplásicas ni deterioro mental, aunque con ligera hemiplejía. No se informa de los eventos adversos en el grupo control.		
Signalling questions		Description
1) Bias due to confounding		Response
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered		PY
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		N
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA
Risk of bias judgement		Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4		PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		NA
Risk of bias judgement		Low

3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2. ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3. ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious
Krivoschapkin et al. (2021)		

Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con glioblastomas	
Experimental intervention	RIO con rayos X (Braquiterapia electrónica con balón intraoperatorio) + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)	
Comparator	TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Tasa de recurrencia local, tiempo de supervivencia general, tiempo de supervivencia libre de progresión local y complicaciones (eventos adversos)		
Specify the numerical result being assessed: La mediana del tiempo de supervivencia general y del tiempo de supervivencia libre de progresión local fue significativamente mayor en el grupo que recibió la RIO frente al grupo control (p < 0.05). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la tasa de recurrencia local. Se encontraron 2 casos de radionecrosis con toxicidad moderadamente grave en el grupo que recibió la RIO y 4 casos en el grupo control		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Si, hay un potencial riesgo por confusores	Y
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.		PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Se realizó un MANOVA ajustado para las variables con posibles efectos de confusión	PY
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Se llevaron a cabo análisis de ajuste	Y
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; and Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding	Moderate
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		

3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2. ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3. ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains	Moderate
Matsuo et al. (2007)		
Specify a target randomized trial specific to the study		

Design	Individually randomized
Participants	Personas con glioblastomas
Experimental intervention	RIo con electrones +TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)
Comparator	Radioterapia externa (estereotáctica o de refuerzo "non-local boost") + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)
Is your aim for this study...?	
☒ X	to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention
☐ □	to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention
Specify the outcome: Tasa de supervivencia, tiempo de supervivencia general y tasa de recurrencia local del tumor	
Specify the numerical result being assessed: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la tasa de supervivencia ni en la tasa de recurrencia local del tumor ($p > 0.05$). En el tiempo de supervivencia general se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos teniendo mayor tiempo de supervivencia en el grupo control con radioterapia estereotáctica, seguido del grupo intervención y del grupo control con radioterapia de refuerzo ("non-local boost") ($p = 0.01$).	
Signalling questions	Description
1) Bias due to confounding	
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	
1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3	
1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica
Questions relating to baseline confounding only	
1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis
1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica
1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención
Questions relating to baseline and time-varying confounding	
1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting
1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for
2) Bias in selection of participants into the study	
2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención
2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica
2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante
2.5 If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided
3) Bias in classification of interventions	
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	

3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y	Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious
Matsutani et al. (1994)		
Specify a target randomized trial specific to the study		

Design	Individually randomized
Participants	Personas con glioblastomas
Experimental intervention	RIO con electrones + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)
Comparator	TAU (cirugía de resección (total o parcial) + radioterapia externa + quimioterapia)
Is your aim for this study...?	
☒ X	to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention
☐ □	to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention
Specify the outcome: Tasa de supervivencia, tiempo de supervivencia general, tiempo de supervivencia libre de enfermedad y complicaciones (eventos adversos)	
Specify the numerical result being assessed: El tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue mayor en el grupo control con resección total, el tiempo de supervivencia general y la tasa de supervivencia a los 2 años fue mayor en el grupo intervención, no obstante, no se ofrecen contrastes intergrupo en ningún caso. No se ofrecen datos del grupo control para complicaciones	
Signalling questions	Description
1) Bias due to confounding	
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding: 1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.	
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica
Questions relating to baseline confounding only	
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención
Questions relating to baseline and time-varying confounding	
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for
2) Bias in selection of participants into the study	
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided
3) Bias in classification of interventions	
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	PN

Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	Data were reasonably complete	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1 ... multiple outcome measurements within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different subgroups?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious

Nemoto et al. (2002)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con glioblastomas o Astrocitomas anaplásicos	
Experimental intervention	RIO con electrones + cirugía de resección + radioterapia externa	
Comparator	Cirugía de resección + radioterapia externa	
Is your aim for this study...?		
X to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention		
☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Tiempo de supervivencia general y tasa de supervivencia		
Specify the numerical result being assessed: El tiempo de supervivencia global de las personas que recibieron tratamiento con RIO fue inferior que la del grupo de control, aunque no se ofrecen contrastes intergrupo. No hubo diferencias significativas entre grupos en las tasas de supervivencia ($p < 0.05$).		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	Y
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.	Cohorte prospectiva con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Sí, realizan un matching entre grupos	Y
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		Y
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; and Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding	Moderate
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low

3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2. multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3. different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains	Moderate
Sakai et al. (1991)		

Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con glioblastomas y astrocitomas anaplásicos	
Experimental intervention	RIO con rayos X + TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)	
Comparador	TAU (cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia)	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Tiempo de supervivencia general, tasa de supervivencia y complicaciones (eventos adversos)		
Specify the numerical result being assessed: La tasa de supervivencia a dos años y a 3 años y la mediana del tiempo de supervivencia global del grupo de la RIO fue significativamente mayor que en el grupo control ($p < 0.01$). En relación con las complicaciones, no se observaron efectos adversos como mielosupresión o hemorragia local debido a la RIO. Sin embargo, los autores declaran que se observó un caso de absceso subdural 8 meses después del tratamiento, posiblemente causado por la RIO. No se informa de los eventos adversos en el grupo control.		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	Y
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.		PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y

3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious
Schueller et al. (2005)		
Specify a target randomized trial specific to the study		

Design	Individually randomized
Participants	Personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas
Experimental intervention	RIO con electrones + cirugía de resección
Comparator	RIO con electrones + cirugía de resección + radioterapia externa
Is your aim for this study...?	
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention	
Specify the outcome: Tiempo de supervivencia general, tasa de supervivencia y complicaciones (eventos adversos)	
Specify the numerical result being assessed: No se observaron resultados significativos entre grupos en el tiempo de supervivencia general ($p > 0.05$) La tasa de supervivencia fue mayor en el grupo intervención frente al control, sin embargo, no se ofrecen contrastes intergrupo en ningún caso. En relación con las complicaciones, se observó que un paciente del grupo intervención murió de embolia pulmonar 2 meses después de la administración de la RIO pero no se pudo esclarecer la vinculación de este evento con el tratamiento.	
Signalling questions	Description
1) Bias due to confounding	
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores
1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3	Cohorte prospectiva con control histórico
1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica
Questions relating to baseline confounding only	
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Sí, realizan un matching entre grupos
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No información
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención
Questions relating to baseline and time-varying confounding	
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for; or Reliability or validity of measurement of an important domain was low enough that we expect serious residual confounding
2) Bias in selection of participants into the study	
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided
3) Bias in classification of interventions	
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido

3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious
Shinoda et al. (1997)		
Specify a target randomized trial specific to the study		

Design	Individually randomized
Participants	Personas con glioblastomas
Experimental intervention	RIO con electrones + cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia
Comparator	Cirugía de resección + radioterapia externa + quimioterapia
Is your aim for this study...?	
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention	
Specify the outcome: Tasa de recurrencia local del tumor, tasa de supervivencia y tiempo de supervivencia general	
Specify the numerical result being assessed: La tasa de supervivencia de los pacientes con RIO fue mejor que la de aquellos sin RIO, sin embargo, no hubo diferencias significativas. No hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la progresión del tumor.	
Signalling questions	Description
1) Bias due to confounding	
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores
1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.	
1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica
Questions relating to baseline confounding only	
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención
Questions relating to baseline and time-varying confounding	
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for
2) Bias in selection of participants into the study	
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided
3) Bias in classification of interventions	
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	

Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome measurements within the outcome domain?		PN
7.2. ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3. ... different subgroups?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious

Shinoda et al. (1998)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con astrocitomas de bajo grado	
Experimental intervention	RIO con electrones + cirugía de resección / RIO con electrones + cirugía de resección + radioterapia externa	
Comparator	Cirugía de resección + radioterapia externa	
Is your aim for this study...?		
X to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention		
☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Tiempo de supervivencia		
Specify the numerical result being assessed: : Se observó que el tiempo de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo que recibió la RIO frente al control ($p = 0.044$)		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	Y
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.	Estudio retrospectivo	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		

3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	Y
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious

Wagner et al. (2000)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos o metástasis cerebral	
Experimental intervention	RIO con electrones + cirugía de resección + radioterapia externa	
Comparator	Cirugía de resección + radioterapia externa	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Tasa de supervivencia, tiempo de supervivencia general y complicaciones (eventos adversos)		
Specify the numerical result being assessed: la mediana del tiempo de supervivencia global del grupo de la RIO fue significativamente mayor que en el grupo control ($p = 0.045$). No se observaron diferencias significativas entre grupos en la tasa de supervivencia. En relación con las complicaciones, se observó que 1 paciente en el grupo de RIO desarrolló una infección postoperatoria		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	Y
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.	Cohorte prospectiva con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Sí, realizan un matching entre grupos	Y
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		PY
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; and Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding	Moderate
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA

Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains	Moderate

Willich et al. (1997)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con glioblastomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas o metástasis cerebral	
Experimental intervention	RIO con electrones + cirugía de resección + radioterapia externa (radioterapia percutánea)	
Comparator	Cirugía de resección + radioterapia externa (radioterapia percutánea)	
Is your aim for this study...		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Tiempo de supervivencia general y complicaciones (eventos adversos)		
Specify the numerical result being assessed: Se observó un aumento del tiempo de supervivencia de los pacientes con glioblastomas tratados con RIO frente al control (no se ofrecen contrastes intergrupo). No se observó un aumento de las complicaciones perioperatorias en el grupo que recibió la RIO frente al control		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	Y
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.	Cohorte prospectiva con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	En el análisis solo se incluyen a las personas con glioblastomas	PY
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		PY
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		PY
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		N
Risk of bias judgement	Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome; and this could not be adjusted for in analyses	Serious
3) Bias in classification of interventions		

3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Solo se informa de las personas con glioblastomas	Y
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		PN
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Solo de informan de resultados para el grupo de personas con glioblastoma	PY
Risk of bias judgement	The cohort or subgroup is selected from a larger study for analysis and appears to be reported on the basis of the results	Serious
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious

Anexo 8. Resumen de los resultados de los estudios incluidos

RIO vs. NO INTERVENCIÓN					
1 ^{er} autor (año)	Condición de salud, tamaño muestral y tipo de RIO	Mortalidad	Salud mental	Complicaciones	
Hamed et al. (2022)	- Metástasis cerebral - N = 140 - RIO con rayos X	Ø Tasa de mortalidad a 30 días		Ø Complicaciones perioperatorias Ø Condiciones adquiridas en el hospital	
Meybodi et al. (2017)	- Glioblastomas - N = 56 - RIO con rayos X		* Depresión y TOC (DSM-IV)	Ø Complicaciones perioperatorias	
RIO vs. RADIOTERAPIA EXTERNA					
1 ^{er} autor (año)	Condición de salud, tamaño muestral y tipo de RIO	Tasa de supervivencia	Tiempo de supervivencia	Tasa de recurrencia (progresión)	Complicaciones
Layer et al. (2023)	- Metástasis cerebral - N = 105 - RIO con rayos X	*Tasa de supervivencia libre de progresión distal	Ø Tiempo de supervivencia * Tiempo de supervivencia libre de progresión distal	* Tasa de recurrencia local * Tasa de recurrencia distal	* Eventos adversos
Schueller et al. (2005)	- Glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas y ependimomas - N = 136 - RIO con electrones	* Tasa de supervivencia a 1 año * Tasa de supervivencia a 2 años	Ø Tiempo de supervivencia		* Eventos adversos
Shinoda et al. (1998)	- Astrocitoma de bajo grado - N = 20 - RIO con electrones		⊕ Tiempo de supervivencia		

RIO + TAU vs. TAU					
1º autor (año)	Condición de salud, tamaño muestral y tipo de RIO	Tasa de supervivencia	Tiempo de supervivencia	Tasa de recurrencia (progresión)	Complicaciones
Förster et al. (2020)	- Glioblastomas - N = 23 - RIO con rayos X			⊕ Tasa de recurrencia local ∅ Tasa de recurrencia distal	
Krivoshapkin et al. (2021)	- Glioblastomas - N = 30 - RIO con rayos X		⊕ Tiempo de supervivencia ⊕ Tiempo de supervivencia libre de progresión local	∅ Tasa de recurrencia local ∅ Tasa de recurrencia distal	* Eventos adversos
Li et al. (2023)	- Glioblastomas y astrocitomas anaplásicos - N = 42 - RIO con rayos X		⊕ Tiempo de supervivencia (glioblastomas) ∅ Tiempo de supervivencia (muestra conjunta) ⊕ Tiempo de supervivencia libre de enfermedad (glioblastomas) ⊕ Tiempo de supervivencia libre de progresión local (muestra conjunta)	∅ Tasa de recurrencia local (muestra conjunta) ∅ Tasa de recurrencia distal (muestra conjunta)	∅ Trastornos del sistema nervioso, cicatrización de heridas ni pérdida de sangre intraoperatoria
Sakai et al. (1991)	- Glioblastomas y astrocitomas anaplásicos - N = 73 - RIO con rayos X	⊕ Tasa de supervivencia a 2 años (muestra conjunta) ∅ Tasa de supervivencia a 2 años (solo glioblastomas) ⊕ Tasa de supervivencia a 3-5 años (muestra conjunta) ∅ Tasa de supervivencia a 3-5 años (solo glioblastomas)	⊕ Tiempo de supervivencia (solo glioblastomas) ⊕ Tiempo de supervivencia (muestra conjunta)		* Eventos adversos
Hara et al. (1995)	- Astrocitomas de bajo grado - N = 12 - RIO con electrones	∅ Tasa de supervivencia a 1 año ∅ Tasa de supervivencia a 2 años ∅ Tasa de supervivencia a 3-5 años			* Eventos adversos
Matsuo et al. (2007)	- Glioblastomas - N = 120 - RIO con electrones	∅ Tasa de supervivencia a 1 año ∅ Tasa de supervivencia a 2 años	* Tiempo de supervivencia	∅ Tasa de recurrencia local	

Matsutani et al. (1994)	- Glioblastomas - N = 101 - RIO con electrones	Ø Tasa de supervivencia a 1 año Ø Tasa de supervivencia a 2 años Ø Tasa de supervivencia a 3-5 años	* Tiempo de supervivencia * Tiempo de supervivencia libre de enfermedad		* Eventos adversos
Nemoto et al. (2002)	- Glioblastomas y astrocitomas anaplásicos - N = 64 - RIO con electrones	Ø Tasa de supervivencia a 1 año (glioblastomas) Ø Tasa de supervivencia a 1 año (astrocitomas anaplásicos) Ø Tasa de supervivencia a 2 años (glioblastomas) Ø Tasa de supervivencia a 2 años (astrocitomas anaplásicos) Ø Tasa de supervivencia a 3-5 años (glioblastomas) Ø Tasa de supervivencia a 3-5 años (astrocitomas anaplásicos)	* Tiempo de supervivencia (glioblastomas) * Tiempo de supervivencia (astrocitomas anaplásicos)		
Shinoda et al. (1997)	- Glioblastomas - N = 30 - RIO con electrones	Ø Tasa de supervivencia a 1 año Ø Tasa de supervivencia a 2 años	* Tiempo de supervivencia Ø Tiempo de supervivencia libre de enfermedad	Ø Tasa de recurrencia local	
Wagner et al. (2000)	- Glioblastomas, astrocitomas anaplásicos y metástasis cerebral - N = 46 - RIO con electrones	Ø Tasa de supervivencia a 1 año Tasa de supervivencia a 1 año (muestra conjunta)	⊕ Tiempo de supervivencia (muestra conjunta)		* Eventos adversos
Willich et al. (1997)	- Glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas, ependimomas y metástasis cerebral - N = 128 - RIO con electrones		* Tiempo de supervivencia (glioblastomas)		* Eventos adversos
⊕ Efecto significativo favorable a la RIO ⊗ Efecto significativo favorable al control Ø Sin diferencias significativas * No se reportan diferencias inter-grupo DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; RIO: Radioterapia intraoperatoria					

Anexo 9. Meta-análisis: análisis por subgrupos

Figura 1. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a 1 año: tipo de TAU

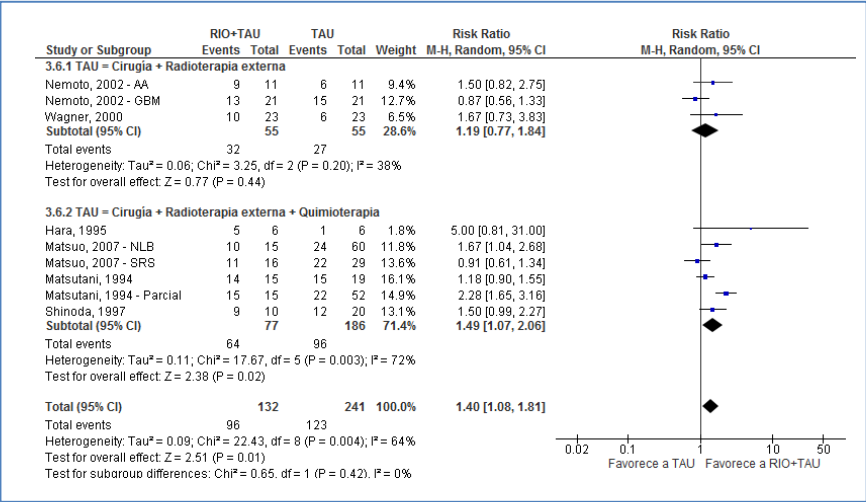


Figura 2. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a 1 año: glioblastomas

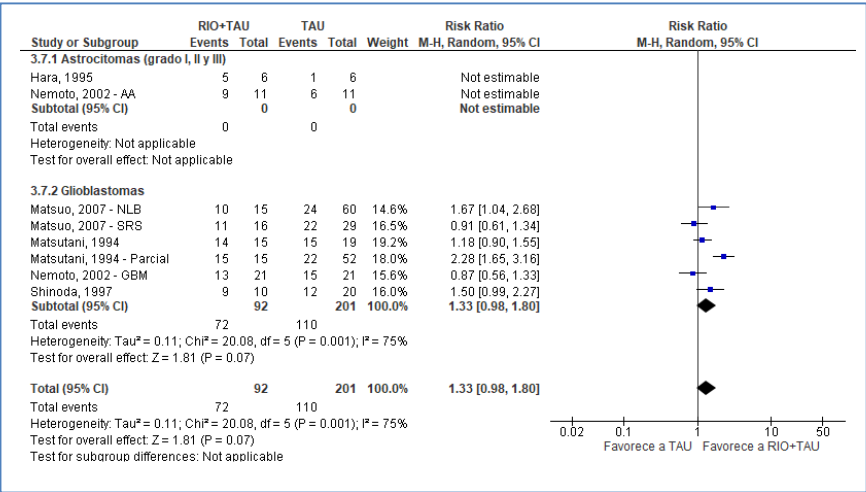


Figura 3. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a 2 años: glioblastomas

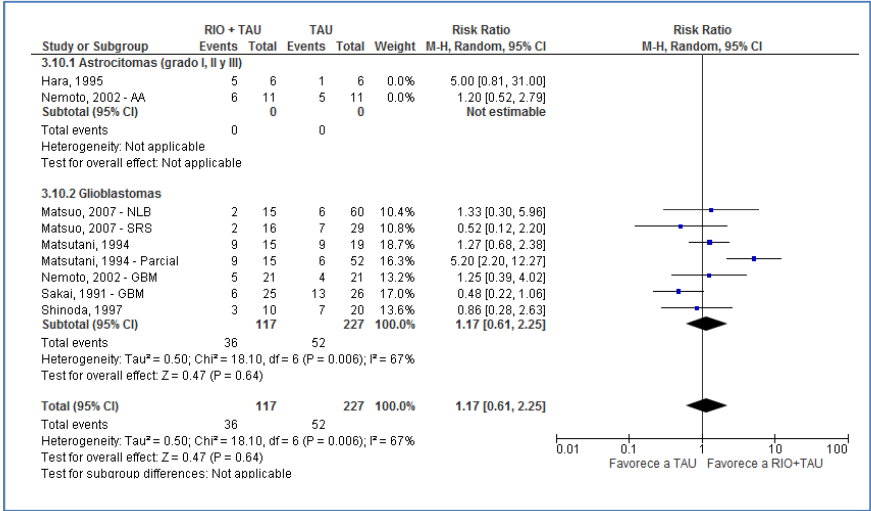


Figura 4. Meta-análisis de la tasa de supervivencia a 3-5 años: glioblastomas

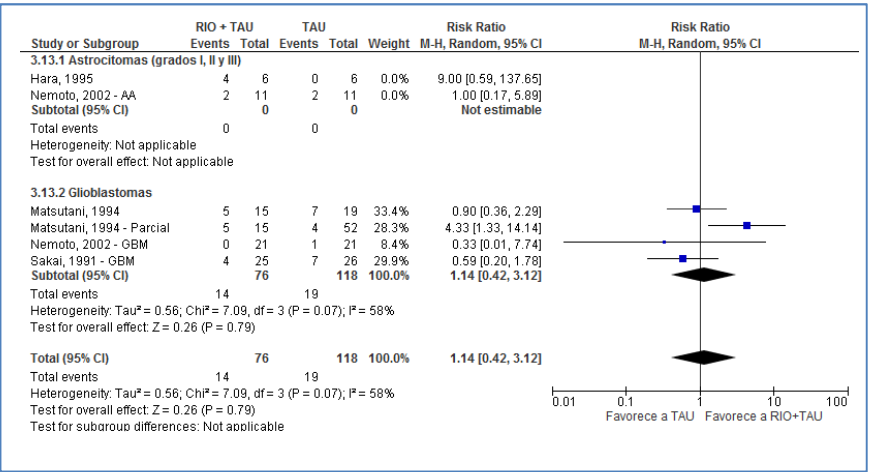
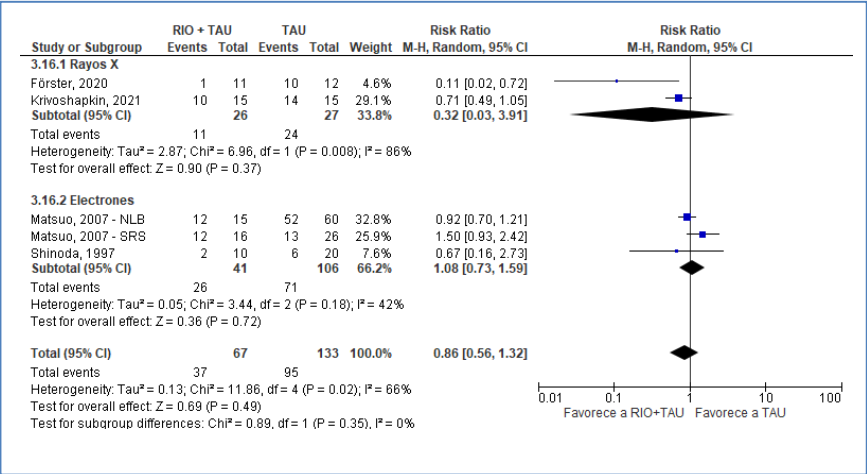


Figura 5. Meta-análisis de la tasa de recurrencia local: tipo de RIO



Anexo 10. Inventario ambiental de la tecnología evaluada

Listado de recursos (sustancias, productos) necesarios y/o asociados con la tecnología sanitaria.

- El criterio es identificar el conjunto de recursos que se utilizan en todas las fases del ciclo de vida completo de la tecnología (ACV: de la cuna a la tumba).
- Se priorizan tres aspectos fundamentales: toxicidad de la tecnología, generación de residuos, uso de energía y emisiones de carbono derivadas de la tecnología (generalmente se mide el consumo de energía) [59].

RECURSOS UTILIZADOS EN LA TS	TIPO	¿QUÉ SE REQUIERE PARA ADMINISTRARLO?
SUSTANCIAS TÓXICAS (mencionar sustancias utilizadas)	Radiación con electrones, rayos X isotrópica de 30 a 50 kilovoltios (kV), braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis fuente sellada de radionúclidos	No se aporta información
RESIDUOS GENERADOS (ACV? en qué fase? por ej. disposición final?)	No se aporta información	No se aporta información
USO DE ENERGÍA	Aceleradores lineales portátiles	No se aporta información
HUELLA DE CARBONO (cálculo de las emisiones generadas)	No se aporta información	No se aporta información

Se solicitó a la industria información ambiental relativa a la tecnología, por medio de tres preguntas que se detallan a continuación:

1. ¿Podría proporcionar detalles de los materiales de fabricación con el fin de estimar los costes ambientales (evaluación del ciclo de vida, emisiones de gases de efecto invernadero, huella de dióxido de carbono o emisiones de carbono)?

Respuesta:

a. Componentes electrónicos, magnetrón, estructura aceleradora de cobre, cableado, cubiertas metálicas.

2. Sobre el reciclado del sistema, ¿se encargaría el fabricante del reciclado del sistema una vez se haya superado la vida útil del mismo? ¿Y de su respectivo coste? En caso afirmativo, ¿cómo se procedería a retirar los equipos de los hospitales/centros y qué coste tendría?

Respuesta:

a. El fabricante puede reciclar el equipo. El coste del mismo en caso de que no se requiera por contrato será responsabilidad del propietario del mismo (hospital). El coste estimado de desmontaje y reciclado es de 5.000,00 € + IVA.

3. ¿Cuenta con declaración ambiental del producto o en su defecto, una declaración basada en el análisis del ciclo de vida (materiales que lo componen, gasto energético que requiere, recursos usados para su desarrollo y mantenimiento, procesos de disposición final del producto, etc.)? En caso afirmativo, agradeceríamos que pudieran aportar dicha declaración.

Respuesta:

a. No se dispone de esta información.

Anexo 11. Consulta a expertos sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

Experto consultado	Dr. Gerard Plans Neurocirujano Sociedad Española de Neurocirugía	Dr. Juan Solivera Neurocirujano Sociedad Española de Neurocirugía
Fecha:	13 de septiembre de 2023	17 de septiembre de 2023
Preguntas de la consulta	Respuestas del experto	
¿Cuáles son los factores que influyen en la decisión de los profesionales sanitarios de recomendar la radioterapia intraoperatoria para el tratamiento de tumores o metástasis cerebrales abordables quirúrgicamente?	La radioterapia es un tratamiento necesario tras la resección quirúrgica de una metástasis cerebral ya que, si no se administra radioterapia, más de la mitad de los pacientes presentarán recidiva. Administrar radioterapia en quirófano, inmediatamente tras la resección tumoral, si es técnicamente posible, tiene la ventaja que el tratamiento se administra en una sola fracción durante el mismo ingreso hospitalario, de tal manera que el paciente se marcha de alta del hospital con el tratamiento completo sobre el sistema nervioso central y puede empezar el tratamiento del tumor primario, en caso de necesario, de forma más rápida.	
¿Cuáles son las ventajas y desventajas percibidas del uso de la cirugía de resección más la radioterapia intraoperatoria (RIO) en tumores o metástasis cerebrales abordables quirúrgicamente comparada con la cirugía de resección más radioterapia externa o tratamiento habitual, desde la perspectiva de los clínicos?	La principal ventaja es la inmediatez de la administración como se menciona en el punto superior. Otra ventaja es la posibilidad de administrar dosis elevadas de radioterapia en una sola fracción en cavidades grandes (si la cavidad es grande y se quiere realizar radioterapia externa se debe fraccionar la dosis). Si no se administra la intraoperatoria, debe administrarse radioterapia externa aproximadamente 4 semanas después de la cirugía, por dicho motivo el paciente debe acudir al hospital en varias ocasiones lo cual puede generar malestar e incomodidad. La principal "desventaja" de la intraoperatoria es que se requiere la compra de un equipamiento específico y una adaptación del quirófano. En relación con los gliomas de alto grado, solamente se realiza en el contexto de un ensayo clínico, el INTRAGO II (NCT02685605). En los gliomas malignos, debe tratarse de pacientes adultos <80 años con buena calidad de vida, con lesiones localizadas y candidatas a resección macroscópicamente total, en la que la radioterapia intraoperatoria es factible (RIO) – lo discuto en breve – y con diagnóstico intraoperatorio de glioblastoma multiforme. En las metástasis, los criterios son pacientes adultos con buena calidad de vida, expectativa de vida de al menos 3 meses, lesión supratentorial resecable, no dural, potenciada en RM T1 con gadolinio y confirmación de metástasis en la biopsia intraoperatoria. En ambos casos, la distancia a estructuras sensibles como el nervio óptico y el tronco debe ser adecuada Las ventajas generales teóricas de la RIO son básicamente dos: que el tratamiento se aplica de forma inmediata desde el mismo procedimiento de resección quirúrgica y que se puede administrar localmente una dosis alta minimizando la toxicidad al tratarse de un tratamiento local (la distancia de tratamiento es de 1cm aproximadamente). Además, se aplica este tratamiento donde con mayor frecuencia suele observarse la progresión tumoral, que es en los bordes de la cavidad quirúrgica, sobre todo en los tumores de origen glial. No obstante, hay que puntualizar: -En glioblastomas, está aún por ver la ventaja, puesto que no tenemos resultados del ensayo aún, en teoría debería retrasar el tiempo hasta la progresión del tumor. En este caso, no se reducir la dosis de radiación recibida total, pues el protocolo incluye también radioterapia externa en los casos en los que se ha aplicado RIO. Sí que persisten las ventajas teóricas de que el tratamiento se administra desde el minuto 0 de la resección quirúrgica y no hay un lapsus de un mes o mes y medio desde la cirugía hasta la aplicación de radioterapia externa. -En metástasis, además de lo dicho, sí se evita administrar radioterapia externa, por lo que teóricamente se disminuye la toxicidad y evita a los pacientes necesitar tratamientos adicionales, realizando el tratamiento completo en un solo día durante la intervención quirúrgica.	

¿Cómo ha sido la experiencia con el procedimiento y sus resultados para los pacientes que fueron tratados con la cirugía de resección más RIO en comparación con la experiencia de los pacientes que han sido tratados con la cirugía de resección más radioterapia externa o tratamiento habitual? ¿Cuáles fueron las actitudes y opiniones de los profesionales sanitarios respecto a la adopción de la cirugía de resección + RIO para el tratamiento de tumores o metástasis cerebrales abordables quirúrgicamente?	<i>La experiencia es muy positiva, únicamente alarga la cirugía entre 30-45 minutos. No hemos observado complicaciones directamente relacionadas con la administración del tratamiento, a excepción de aquellos pacientes que habían recibido radioterapia previa (1 caso que ha presentado radionecrosis). El número de recidivas es por lo menos equivalente a los pacientes que han recibido radioterapia externa (en nuestra serie es menor pero no puedo proporcionar datos ya que hay un ensayo clínico en marcha). El paciente está más satisfecho al no tener que acudir tanto al hospital.</i> <i>En nuestro centro todos los especialistas implicados han tenido una actitud favorable (Neurocirugía, Oncología Radioterápica y Física) a pesar de la necesidad de acudir a quirófano por parte de oncólogos y físicos, lo cual implica una mayor carga de trabajo para ellos. Todo ello viene reforzado por los resultados positivos del tratamiento.</i>	<i>La experiencia en general es positiva. Hay que puntualizar tres aspectos:</i> <i>-Experiencia durante el procedimiento. La aplicación de RIO requiere de un equipo multidisciplinar comprometido de neurocirujanos, oncólogos radioterápicos, radio físicos, patólogos, anestelistas, un quirófano especial plomado (en teoría no sería necesario puesto que la radiación que puede dispersarse es escasa similar a la de un aparato convencional de Rx, pero se recomienda) y un equipo de enfermería conocedor de la tecnología. Salvados los aspectos organizativos y de manejo de los dispositivos, la aplicación del tratamiento alarga el procedimiento un tiempo razonable de entre 30-45 minutos aproximadamente. No hay que olvidar que se necesita el soporte con el brazo (estativo), que está en quirófano, y una consola, que suele situarse fuera del quirófano, para realizar el tratamiento.</i> <i>-Experiencia relativa al paciente: Para el paciente no supone una molestia adicional, ya que se realiza durante el periodo en el que está dormido. Las posibles complicaciones derivadas del procedimiento son mínimas, teóricamente las mecánicas derivadas de la introducción de la esfera aplicadora, pero nosotros no hemos tenido ninguna. En ocasiones es necesario adaptar el abordaje ampliando discretamente la craneotomía para que quepa la esfera, pero raramente esto supone un problema ni es percibido por el paciente.</i> <i>-Experiencia post-tratamiento: Las complicaciones que puede ocasionar la RIO más importante son el edema y la radionecrosis. El primero puede dar lugar a empeoramiento clínico tras el procedimiento, pero es tratable y la mayor parte de las veces se maneja con corticoterapia y cursa sin clínica adicional (en nuestra experiencia 1 paciente tuvo que reingresar por edema solamente). La radionecrosis es necesaria tenerla en cuenta durante la evolución pues puede alterar la imagen y es fundamental evaluar los estudios de control de estos pacientes de forma multidisciplinar en el contexto de una comisión de tumores para evitar atribuir estas imágenes que son normales con el tratamiento a una progresión tumoral.</i> <i>-En el caso de las metástasis, el hecho de evitar la radioterapia externa posteriormente evita muchas molestias para el paciente, disminuye la necesidad de uso de máquina para radioterapia externa y minimiza las complicaciones de ésta al reducir toxicidad.</i> <i>En nuestro caso particular, hemos tenido suerte de contar con un Servicio de Oncología Radioterápica innovador y con profesionales dedicados y con gran interés por la incorporación de las nuevas tecnologías. En el caso de los neurocirujanos, somos un equipo joven y con escasa resistencia al cambio que nos hemos adaptado sin problema y varios miembros del equipo han utilizado ya esta tecnología. Desde el punto de vista de organización de quirófanos, contamos con un equipo de enfermería sin miedo a aceptar nuevos retos y volcado en facilitar la incorporación de este tipo de avances. Particularmente, se facilita la programación de un paciente en el quirófano plomado siempre que es necesario</i>
¿Cómo ha sido la experiencia con el procedimiento y sus resultados para los pacientes que fueron tratados con la cirugía de resección más RIO en	<i>La experiencia es muy positiva, únicamente alarga la cirugía entre 30-45 minutos. No hemos observado complicaciones directamente relacionadas con la administración del tratamiento, a excepción de aquellos pacientes que habían recibido radioterapia previa (1 caso que ha presentado radionecrosis). El número de recidivas es por lo menos</i>	<i>La experiencia en general es positiva. Hay que puntualizar tres aspectos:</i> <i>-Experiencia durante el procedimiento. La aplicación de RIO requiere de un equipo multidisciplinar comprometido de neurocirujanos, oncólogos radioterápicos, radio físicos, patólogos, anestelistas, un quirófano especial plomado (en teoría no sería necesario puesto que la radiación que puede dispersarse es escasa similar a la de un aparato convencional de Rx, pero se recomienda) y un equipo de enfermería</i>

comparación con la experiencia de los pacientes que han sido tratados con la cirugía de resección más radioterapia externa o tratamiento habitual? ¿Cuáles fueron las actitudes y opiniones de los profesionales sanitarios respecto a la adopción de la cirugía de resección + RIO para el tratamiento de tumores o metástasis cerebrales abordables quirúrgicamente?	<i>equivalente a los pacientes que han recibido radioterapia externa (en nuestra serie es menor pero no puedo proporcionar datos ya que hay un ensayo clínico en marcha). El paciente está más satisfecho al no tener que acudir tanto al hospital.</i> <i>En nuestro centro todos los especialistas implicados han tenido una actitud favorable (Neurocirugía, Oncología Radioterápica y Física) a pesar de la necesidad de acudir a quirófano por parte de oncólogos y físicos, lo cual implica una mayor carga de trabajo para ellos. Todo ello viene reforzado por los resultados positivos del tratamiento.</i>	<i>conocedor de la tecnología. Salvados los aspectos organizativos y de manejo de los dispositivos, la aplicación del tratamiento alarga el procedimiento un tiempo razonable de entre 30-45 minutos aproximadamente. No hay que olvidar que se necesita el soporte con el brazo (estativo), que está en quirófano, y una consola, que suele situarse fuera del quirófano, para realizar el tratamiento.</i> <i>-Experiencia relativa al paciente: Para el paciente no supone una molestia adicional, ya que se realiza durante el periodo en el que está dormido. Las posibles complicaciones derivadas del procedimiento son mínimas, teóricamente las mecánicas derivadas de la introducción de la esfera aplicadora, pero nosotros no hemos tenido ninguna. En ocasiones es necesario adaptar el abordaje ampliando discretamente la craneotomía para que quepa la esfera, pero raramente esto supone un problema ni es percibido por el paciente.</i> <i>-Experiencia post-tratamiento: Las complicaciones que puede ocasionar la RIO más importante son el edema y la radionecrosis. El primero puede dar lugar a empeoramiento clínico tras el procedimiento, pero es tratable y la mayor parte de las veces se maneja con corticoterapia y cursa sin clínica adicional (en nuestra experiencia 1 paciente tuvo que reingresar por edema solamente). La radionecrosis es necesaria tenerla en cuenta durante la evolución pues puede alterar la imagen y es fundamental evaluar los estudios de control de estos pacientes de forma multidisciplinar en el contexto de una comisión de tumores para evitar atribuir estas imágenes que son normales con el tratamiento a una progresión tumoral.</i> <i>-En el caso de las metástasis, el hecho de evitar la radioterapia externa posteriormente evita muchas molestias para el paciente, disminuye la necesidad de uso de máquina para radioterapia externa y minimiza las complicaciones de ésta al reducir toxicidad.</i> <i>En nuestro caso particular, hemos tenido suerte de contar con un Servicio de Oncología Radioterápica innovador y con profesionales dedicados y con gran interés por la incorporación de las nuevas tecnologías. En el caso de los neurocirujanos, somos un equipo joven y con escasa resistencia al cambio que nos hemos adaptado sin problema y varios miembros del equipo han utilizado ya esta tecnología. Desde el punto de vista de organización de quirófanos, contamos con un equipo de enfermería sin miedo a aceptar nuevos retos y volcado en facilitar la incorporación de este tipo de avances. Particularmente, se facilita la programación de un paciente en el quirófano plomado siempre que es necesario</i>
¿Qué dificultades encuentra en la implementación del uso de la cirugía de resección más RIO para el tratamiento de tumores o metástasis cerebrales abordables quirúrgicamente? ¿Es factible implementar esta tecnología? Si ¿Cuáles diría que son las barreras y los	<i>Dificultades técnicas no tiene, desde el punto de vista quirúrgico. La dificultad es la necesidad de adquisición de equipamiento específico, mantenimiento del equipo y el incremento del tiempo quirúrgico pero este no supera los 30-45 minutos.</i> <i>Las principales barreras son la inversión inicial, la adaptación del quirófano y la necesidad que el oncólogo radioterápico y el físico acudan a quirófano. El principal factor facilitador es la inmediatez del tratamiento. La formación para administrar el tratamiento no requiere una gran inversión de tiempo por parte de los especialistas. El riesgo de</i>	<i>Dificultades hay varias, por supuesto, y hay que tenerlas en cuenta desde todos los ángulos:</i> <i>-Oncología radioterápica. Es necesario liberar a un Oncólogo Radioterápico y a un Radiofísico al menos la mitad de la mañana para realizar el tratamiento. El oncólogo se lava en quirófano con el cirujano y ayuda a la elección del aplicador más adecuado. Esto puede ser un problema pues la programación quirúrgica no siempre es fácil de acoplar y los pacientes con esta patología maligna no se pueden predecir por lo que hay que irlos programando sobre la marcha, de semana a semana. Esto da lugar a que sean necesarios cambios organizativos relacionados con cambio de consulta o tratamientos.</i> <i>-Disponibilidad del equipo: En nuestro caso disponemos de un estativo en el hospital general y otro en el hospital provincial, pero la consola se ha de transportar entre un</i>

facilitadores? Cualquier aspecto de la implementación sobre infraestructura (nuevo personal, tiempos, coordinación, etc.), formación, riesgos y seguridad para el personal, etc. ¿Qué papel desempeña la autonomía del paciente en el proceso de toma de decisiones para elegir entre la cirugía de resección más RIO y la cirugía de resección más la radioterapia externa o tratamiento habitual para el tratamiento de tumores o metástasis cerebrales abordables quirúrgicamente y cómo deben incorporarse las preferencias del paciente en este proceso?	<i>administración es bajo para el personal ya que los aparatos de RIO no irradian mucho más que un aparato de RX.</i> <i>El paciente tiene autonomía total en la toma de decisiones. Se le entrega una hoja informativa sobre los beneficios y los riesgos y se le ofrecen siempre las dos alternativas (intraoperatoria o externa). Además, debe firmar un consentimiento específico para que se le administre la intraoperatoria.</i>	<i>hospital y otro dependiendo de la programación pues es compartida para la cirugía de mama y neurocirugía. Se ha de acoplar la programación de neurocirugía según las necesidades de otra cirugía oncológica. Es de prever que, según se incluyan más indicaciones, sea necesario incrementar la inversión en equipos o bien establecer días para cada especialidad, aunque esto no es fácil como he dicho por las características de nuestra patología cerebral.</i> <i>-Neurocirugía: Ya se han mencionado las dificultades de programación, a las que hay que añadir la necesidad de un quirófano plomado, que en nuestro caso solamente son los más modernos (10 y 11) y hay que estar pendiente para cambiarlo con cirugía general cada vez que programamos un paciente de RIO (hasta ahora no hemos tenido ningún problema con esto más allá de estar pendientes para que todo el equipo lo conozca y se cambie el lugar de la cirugía). La necesidad de prolongar la intervención aproximadamente unos 30-45 minutos puede hacer que, en algunas ocasiones, cirugías que acabarían a la hora, se prolonguen en la tarde, por lo que hay que tener en cuenta personal de sustitución para continuar el procedimiento (anestesta y enfermería fundamentalmente). A veces es un problema los viernes, aunque hemos realizado procedimientos de este tipo cualquier día de la semana.</i> <i>-Enfermería: Cada vez los quirófanos dependen más de las nuevas tecnologías, por lo que es fundamental un personal de enfermería fijo y con interés y profundo conocimiento de la especialidad. Desgraciadamente, durante verano o periodos vacaciones hay problemas para mantener el personal habitual. También, es difícil encontrar personal fijo para Neurocirugía al tratarse de una especialidad compleja y con cirugías largas.</i> <i>-Anestesia: El anestesta ha de estar fuera del quirófano durante la aplicación del tratamiento, aunque eso no ha sido ningún problema hasta ahora más que tener un quirófano con ventana que permita ver los monitores desde fuera mientras se administra la radioterapia. Las prolongaciones más allá de la jornada habitual son un problema si no está previstas, puesto que en ocasiones puede tener el anestesta asignado una tarea diferente por la tarde.</i> <i>-Dirección médica / gerencia: Debe existir una adecuada comunicación entre los clínicos y la dirección del centro que debe ver todos estos aspectos como prioritarios para incorporar este tipo de tecnologías (al igual que se ha hecho con otras con el Da Vinci) en los centros y se capaces de priorizar el coste de su implantación.</i> <i>Por supuesto que es factible. Se han mencionado ya las principales barreras, que son principalmente, la inversión del centro para adaptar el uso de la RIO en varias especialidades, la disponibilidad de un quirófano adecuado y los problemas organizativos respecto al personal que se han mencionado. Actualmente, una de las barreras fundamentales es la infradotación de quirófanos de algunos centros como el nuestro para neurocirugía, lo que dificulta la programación, aunque generalmente siempre priorizamos la patología maligna por lo que ésta es la que quizás se ve menos afectada por este problema. Además, hay que disponer de un quirófano de tamaño adecuado y con las especificaciones de protección radiológica adecuadas. Respecto a la coordinación, es fundamental, en nuestro caso existe una excelente relación con la coordinación de enfermería del bloque quirúrgico y radioterapia, que manejamos a base de grupos de Whatsapp en los que se difunde la programación</i>
---	---	---

		quirúrgica y se comentan las necesidades de semana en semana de forma que todo el mundo sabe lo que hay y cada uno adapta sus problemas locales. El facilitador fundamental es la evidencia que va estando disponible y que hace que la incorporación de estos tratamientos sea inevitable y se difunda en más centros. El paciente ha de firmar un consentimiento informado previo y se le explica el procedimiento y alternativas. En el caso del glioblastoma, es dentro de un ensayo clínico. Para las metástasis se explica igualmente, raramente el paciente declina al saber la ventaja que supone de evitar radioterapia externa en este último caso.
¿Qué diría de los pacientes diana a los que se indica esta tecnología? ¿Está indicada para todos los pacientes o hay pacientes diana? ¿Cuáles son sus características?	En general, si es posible realizar resección quirúrgica se puede indicar la radioterapia intraoperatoria pero es un tratamiento que debe administrarse si se realiza una resección completa. Es un tratamiento dirigido a eliminar la enfermedad microscópica tumoral residual. Dado que el tipo de radiación utilizado penetra pocos milímetros en el cerebro, sería un tratamiento poco eficaz si dejamos un resto tumoral grande o si por ejemplo los pacientes tienen infiltración meníngea no reseccable. Tampoco puede administrarse si existen órganos de riesgo en la proximidad del campo quirúrgico (tronco cerebral, nervios ópticos, quiasma óptico)	Ya se han mencionado criterios de inclusión y exclusión en ambos casos que son evaluados antes de hablar con el paciente. En el caso de que sea factible, se ofrece el tratamiento. Glioblastomas – Se trata de un ensayo clínico. En este caso, un miembro del equipo de Neurocirugía o bien Oncología Radioterápica, en muchos casos ambos, se reúnen con el paciente y la familia y se explica la posibilidad de entrar en un ensayo clínico y poder así generar conocimiento. No hemos tenido ningún paciente que no quiera participar. Hay que dejar bien claro que luego tendrá su dosis de radioterapia externa y que además la asignación del brazo terapéutico es aleatoria. Metástasis – Se les ofrece la posibilidad de administrar el tratamiento de radioterapia durante la propia intervención, con las ventajas de ser más localizado, directo, con inicio del efecto desde la misma intervención y evitando la necesidad de luego venir al hospital para hacer varias sesiones de radioterapia externa. También se les explican los potenciales eventos adversos que pueda haber (radionecrosis y edema). En general, la aceptación por el paciente es buena, no hay ninguno que haya rechazado. Estas terapias nuevas son buscadas por los pacientes y recibimos numerosas llamadas para preguntar por su posible participación en ensayos, sobre todo teniendo en cuenta la aparición de asociaciones de pacientes que están al día de todo esto.
Por último, nos gustaría que nos indicara cualquier información adicional que crea que podría ser de utilidad para valorar los siguientes aspectos y que no hay explicado anteriormente: 1. Éticos y/o legales: ¿cree que existen aspectos éticos a tener en cuenta? 2. Organizativos?	Es un tratamiento con potenciales ventajas, pero la falta de evidencia científica contundente respecto a sus resultados hace recomendable su administración en el marco de un ensayo clínico. Si se llega a la conclusión que es un tratamiento superior a la radioterapia externa en términos de control de la enfermedad y menos complicaciones con una clara evidencia científica sí que habría un conflicto de equidad, si es que algún centro no dispone de la tecnología, pero a día de hoy no creo que se pueda hablar de conflicto.	Tal y como dice el Dr. Plans, la falta de evidencia en gliomas plantea un serio problema ético para su aplicación generalizada sobre todo por centros privados o en el caso de pacientes que busquen tratamientos desesperados para tumores malignos de mal pronóstico. En este aspecto, es fundamental que la evidencia quede bien fundamentada y existan protocolos clínicos bien definidos. En nuestro sistema existe un potencial problema de equidad al existir diferentes prioridades en inversión de tecnología según qué comunidad y según qué hospitales. Es decir, actualmente, la tecnología solo está accesible en centros muy concretos. Si se confirma su efectividad, debería extenderse en todos los centros o dar a los pacientes la opción de derivación a un centro especializado. El problema es que se aplica durante la primera cirugía y normalmente los pacientes conocen esta terapia una vez ya intervenidos y conocedores del diagnóstico. Como todo, las nuevas tecnologías deben ir acompañadas de los cambios organizativos necesarios para hacer posible su correcta implantación. De este modo, nadie concibe instalar una resonancia sin radiólogos que informen los estudios. En este caso, la RIO se acompaña de necesidad de tiempo de radiofísico y de oncólogo radioterápico que se ven obligados a ir a quirófano y dejar tiempo de planificación,

		aplicación de tratamientos o bien consultas. El mayor tiempo en quirófano es escaso (30-45min) pero puede ser significativo y hay que tenerlo en cuenta.
Por último, quisiéramos hablar con usted sobre las variables importantes para los pacientes respecto a la tecnología que estamos evaluando. En la literatura científica hemos visto que son importantes los resultados sobre mortalidad o supervivencia y supervivencia libre de progresión, control local del tumor o metástasis cerebral, calidad de vida relacionada con la salud, complicaciones y eventos adversos leves y graves asociados a la RIO, además de costes y aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales. ¿Cree que hay algún resultado importante para los pacientes del que nos estemos olvidando o no tengamos constancia?	Nada por añadir	Claro, el aspecto neuropsicológico, que es tan importante y su evaluación es una limitación en algunos entornos, como el del SAS, que no admiten la contratación de neuropsicólogos sino solamente psicólogos vía PIR. El aspecto cognitivo es muy importante y debe ser tenido en cuenta. En este aspecto la RIO ofrece una clara ventaja al hacer el tratamiento más localizado, sobre todo en el caso de las metástasis cerebrales.

Anexo 12. Características de los estudios incluidos (necesidades de investigación y medidas de resultado estándares)

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos. Necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, sobre la radioterapia en población con tumores o metástasis cerebrales			
Autor principal (año)	Objetivo	Diseño / Tipo de Estudio	Población
MacDonald et al. (2015)	Identificar las incertidumbres clínicas que existen en el área del diagnóstico y tratamiento de tumores cerebrales y de médula espinal	Metodología Delphi de consenso de la JLA	Pacientes, familiares, representantes de organizaciones, expertos clínicos y profesionales sanitarios

Anexo 13. Marco GRADE de la evidencia a la recomendación

Pregunta

¿Debería usarse la radioterapia intraoperatoria para el tratamiento de tumores y metástasis cerebrales abordables quirúrgicamente?	
Población	Personas con tumor cerebral maligno primario o secundario abordable quirúrgicamente (resecable)
Intervención	Radioterapia intraoperatoria (RIO)
Comparación	No intervención (RIO + cirugía vs. cirugía en solitario) Radioterapia externa (RIO + cirugía vs. Radioterapia externa + cirugía) Tratamiento habitual (cirugía de resección + radioterapia externa con o sin quimioterapia) (RIO+TAU vs. TAU)
Desenlaces principales	Tasa de supervivencia / mortalidad; Tiempo de supervivencia; Recurrencia local; Tiempo de supervivencia libre de enfermedad; Calidad de vida relacionada con la salud
Perspectiva	Sistema Nacional de Salud
Contexto	Hospitalario
Panel y conflicto de interés	Profesionales sanitarios y metodólogos sin conflicto de interés.

Evaluación

¿El problema es grave? ¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí - x Sí ○ Varía ○ No lo sé	El tumor cerebral primario presenta una prevalencia global estimada en 10.8 casos por 100 000 habitantes [1,2], con una tendencia creciente [3,4]. El tipo más común de tumor cerebral primario es el glioma, la mayoría de los cuales (70-80%) son tumores agresivos de alto grado (rápido crecimiento y diseminación local), con una supervivencia a 5 años alrededor del 35%, e inferior al 10% para el subtipo más agresivo, el glioblastoma, con una supervivencia media de 14 meses [5-7]. En los gliomas de bajo grado la supervivencia media es de 7 años [8]. Por su parte, el tumor cerebral secundario o metástasis cerebral es el tumor intracraneal más frecuente en personas adultas, afectando a un 10-30% de pacientes con neoplasias sólidas. Si el tumor es resecable la cirugía es normalmente el primer tratamiento aplicado	

	con tratamiento adyuvante con radioterapia externa para aumentar la supervivencia global y el tiempo de supervivencia sin evidencia de progresión. La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una alternativa en estudio a la radioterapia externa, administrando una sola dosis durante la cirugía de extirpación del tumor cerebral para abordar áreas cercanas. Destaca por su inmediatez y precisión, contrarrestando la demora típica de la radioterapia externa. La duración extendida de esta última se vincula a una menor eficacia en el control local de metástasis cerebrales. 1. de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. <i>Neuro-Oncology</i>. 2015 Jun;17(6):776–83. 2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. <i>Neuro-Oncology</i>. 2014 Oct 1;16(suppl 4):iv1–63. 3. Patel AP, Fisher JL, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. <i>The Lancet Neurology</i>. 2019 Apr;18(4):376–93. 4. Global Cancer Observatory. Globocan 2020 [Internet]. 2021. 5. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. <i>The Lancet</i>. 2018 Aug;392(10145):432–46. 6. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. <i>CA A Cancer J Clin</i>. 2021 Sep;71(5):381–406. 7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. <i>The Lancet Oncology</i>. 2009 May;10(5):459–66.	
Efectos deseables ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande - X Varía ○ No lo sé	<u>RIO+TAU vs. TAU:</u> Se ha identificado un ECA (1) (N = 42) que evaluó el tiempo de supervivencia y seis EOs (2, 3, 4, 5, 6, 7) (N = 373) que evaluaron la tasa de supervivencia al año, a los 2 años y/o entre 3 y 5 años al comparar la RIO+TAU con el TAU.	La calidad de vida no fue evaluada en ningún estudio incluido. <u>RIO + TAU vs. TAU:</u> La evidencia sobre la tasa de supervivencia procede de EOs con riesgo de sesgo alto o incierto.

Desenlaces	Con TAU	Con RIO+TAU	Diferencia	Efecto relativo (IC95%)
Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años	510 por 1000	715 por 1000 (551 a 924)	204 más por 1000 (41 más a 413 más)	RR 1.40 (1.08 a 1.81)
Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años	212 por 1000	346 por 1000 (223 a 544)	134 más por 1000 (11 más a 331 más)	RR 1.63 (1.05 a 2.56)
Tasa de supervivencia seguimiento: rango 3 a 5 años	127 por 1000	243 por 1000 (117 a 509)	117 más por 1000 (10 menos a 383 más)	RR 1.92 (0.92 a 4.02)
Tiempo de supervivencia	Li et al. (2023) (N = 42) en glioblastomas o astrocitoma anaplásico, no se obtuvieron diferencias significativas entre la RIO y el control (p > 0.05) (RIO 13.5 meses; Control 10.2 meses). En análisis solo con glioblastomas (N = 33) la supervivencia global fue significativamente mayor para el grupo de la RIO frente al control (13.7 vs. 10.1 meses, respectivamente; p = 0.046).			
Tiempo de supervivencia libre de enfermedad	Li et al. (2023) en glioblastomas (N = 33) observaron que el tiempo de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de la RIO frente al grupo control (9.6 vs. 7.3 meses, respectivamente; p < 0.018).			

1. Li et al. (2023). The Efficacy and Safety of Intraoperative Radiotherapy in the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma: A Single-Center Prospective Study. World neurosurgery.

2. Wagner et al. (2000). Intraoperative radiotherapy in patients with high-grade glioma in comparison to conventionally treated patients - A matched-pair analysis. Onkologie.

3. Shinoda et al. (1997). Clinical trial of external beam-radiotherapy combined with daily administration of low-dose cisplatin for supratentorial glioblastoma multiforme—a pilot study. Journal of neuro-oncology.

4. Nemoto et al. (2002). Intraoperative radiation therapy (IORT) for previously untreated malignant gliomas. BMC cancer.

5. Matsuo et al. (2007). Stereotactic radiosurgery for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM): Comparison with intra-operative radiotherapy and evaluation of prognostic factors. Journal of Radiotherapy in Practice.

6. Matsutani et al. (1994). Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas. Acta neurochirurgica.

7. Hara et al. (1995). Effectiveness of intraoperative radiation therapy for recurrent supratentorial low grade glioma. Journal of neuro-oncology.

La evidencia sobre el **tiempo de supervivencia** general y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad proceden de un ECA con riesgo de sesgo general incierto (no información sobre el proceso de aleatorización ni posibilidad de contrastar con protocolo si se llevaron a cabo los análisis previstos).

Adicionalmente, se observó que, en tres EOs, **el tiempo de supervivencia** fue, en su mayoría, favorable para el grupo que recibió la RIO, según el tipo de población evaluada:

Muestras mixtas: Wagner et al. (2000): RIO significativamente mayor tiempo de supervivencia que grupo control (10 vs. 6.2 meses, respectivamente; p = 0.045). Sakai et al. (1991): RIO significativamente mayor tiempo de supervivencia que grupo control (26.2 vs. 20.7 meses, respectivamente; p < 0.01); Astrocitomas anaplásicos: Nemoto et al. (2002): No se ofrecen contrastes intergrupo (RIO 24.7 meses; Control 33.6 meses); Glioblastomas: Los resultados de Wagner et al. (2000) y Sakai et al. (1991) fueron coherentes entre sí (mayores tasas en el grupo de RIO pero sin comparaciones estadísticas entre grupos) pero contrarios a los observados en Nemoto et al. (2002), que encontró menor tiempo de supervivencia en el grupo de RIO, pero sin comparaciones estadísticas entre grupos (RIO 13.3; Control 14.6 meses).

Otros dos EOs en personas con glioblastomas, se observó que en un

	caso el tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue favorable para el grupo que recibió la RIO y en el otro no se observaron diferencias. <u>RIO vs. Radioterapia Externa:</u> La evidencia sobre la tasa de supervivencia y el tiempo de supervivencia procede de EOs con riesgo de sesgo alto o incierto.																				
<u>RIO vs. Radioterapia Externa:</u> Se han identificado tres EOs (8, 9, 10) (N = 377) que compararon la RIO con la radioterapia externa y evaluaron la tasa de supervivencia al año y a los dos años y el tiempo de supervivencia tras la intervención. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con Radioterapia externa+cirugía</th><th>Con RIO+cirugía</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (IC95%)</th></tr><tr><td>Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años</td><td>600 por 1000</td><td>612 por 1000 (498 a 750)</td><td>12 más por 1000 (102 menos a 150 más)</td><td>RR 1.02 (0.83 a 1.25)</td></tr><tr><td>Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años</td><td>292 por 1000</td><td>140 por 1000 (70 a 281)</td><td>152 menos por 1000 (222 menos a 12 menos)</td><td>RR 0.48 (0.24 a 0.96)</td></tr><tr><td>Tiempo de supervivencia seguimiento: rango 1 años a 10 años</td><td colspan="4">Layer et al. (2023) (N = 105; RIO con rayos X en metástasis cerebral) no observaron diferencias significativas entre grupos (RIO: 17.5 meses; Control: 26 meses; p = 0.55). Schueller et al. (2005) (N=136; RIO con electrones en glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas) no observaron diferencias significativas entre grupos (Glioblastomas: RIO: 14.2 meses; Control: 9.3 meses; p > 0.05. Resto de gliomas: RIO: 14.9 meses; Control: 21 meses; p > 0.05). Shinoda et al. (1998) (N=20; RIO con electrones en astrocitoma de bajo grado) observaron tiempo de supervivencia significativamente mayor en grupo de la RIO (p = 0.04).</td></tr></table> 8. Layer et al. (2023). Outcome assessment of intraoperative radiotherapy for brain metastases: results of a prospective observational study with comparative matched-pair analysis. J Neurooncol. 9. Schueller et al. (2005). 12 years' experience with intraoperative radiotherapy (IORT) of malignant gliomas. Strahlentherapie und Onkologie. 10. Shinoda et al. (1998). Prognostic factors in supratentorial WHO grade II astrocytoma in adults. British journal of neurosurgery; 1998.	Desenlaces	Con Radioterapia externa+cirugía	Con RIO+cirugía	Diferencia	Efecto relativo (IC95%)	Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años	600 por 1000	612 por 1000 (498 a 750)	12 más por 1000 (102 menos a 150 más)	RR 1.02 (0.83 a 1.25)	Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años	292 por 1000	140 por 1000 (70 a 281)	152 menos por 1000 (222 menos a 12 menos)	RR 0.48 (0.24 a 0.96)	Tiempo de supervivencia seguimiento: rango 1 años a 10 años	Layer et al. (2023) (N = 105; RIO con rayos X en metástasis cerebral) no observaron diferencias significativas entre grupos (RIO: 17.5 meses; Control: 26 meses; p = 0.55). Schueller et al. (2005) (N=136; RIO con electrones en glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas) no observaron diferencias significativas entre grupos (Glioblastomas: RIO: 14.2 meses; Control: 9.3 meses; p > 0.05. Resto de gliomas: RIO: 14.9 meses; Control: 21 meses; p > 0.05). Shinoda et al. (1998) (N=20; RIO con electrones en astrocitoma de bajo grado) observaron tiempo de supervivencia significativamente mayor en grupo de la RIO (p = 0.04).				
Desenlaces	Con Radioterapia externa+cirugía	Con RIO+cirugía	Diferencia	Efecto relativo (IC95%)																	
Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años	600 por 1000	612 por 1000 (498 a 750)	12 más por 1000 (102 menos a 150 más)	RR 1.02 (0.83 a 1.25)																	
Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años	292 por 1000	140 por 1000 (70 a 281)	152 menos por 1000 (222 menos a 12 menos)	RR 0.48 (0.24 a 0.96)																	
Tiempo de supervivencia seguimiento: rango 1 años a 10 años	Layer et al. (2023) (N = 105; RIO con rayos X en metástasis cerebral) no observaron diferencias significativas entre grupos (RIO: 17.5 meses; Control: 26 meses; p = 0.55). Schueller et al. (2005) (N=136; RIO con electrones en glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas) no observaron diferencias significativas entre grupos (Glioblastomas: RIO: 14.2 meses; Control: 9.3 meses; p > 0.05. Resto de gliomas: RIO: 14.9 meses; Control: 21 meses; p > 0.05). Shinoda et al. (1998) (N=20; RIO con electrones en astrocitoma de bajo grado) observaron tiempo de supervivencia significativamente mayor en grupo de la RIO (p = 0.04).																				

Efectos indeseables

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
Grande Moderado X Pequeño Trivial Varía No lo sé	RIO+TAU vs. TAU: Se ha identificado un ECA (1) (N = 42) que evaluó la tasa de recurrencia local al comparar la RIO+TAU con el TAU. <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Con TAU</th><th>Con RIO+TAU</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (IC95%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Recurrencia local</td><td>810 por 1000</td><td>664 por 1000 (461 a 963)</td><td>146 menos por 1000 (348 menos a 154 más)</td><td>RR 0.82 (0.57 a 1.19)</td></tr></tbody></table> 1. Li et al. (2023). The Efficacy and Safety of Intraoperative Radiotherapy in the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma: A Single-Center Prospective Study. World neurosurgery. RIO vs. No intervención: Se ha identificado un estudio observacional (11) (N = 140) que comparó la adición de la RIO a la cirugía de resección frente a la cirugía de resección en solitario y evaluó la tasa de mortalidad al mes de la intervención. <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Con cirugía (en solitario)</th><th>Con RIO+cirugía</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (IC95%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Tasa de mortalidad (30 días)</td><td>76 por 1000</td><td>57 por 1000 (13 a 257)</td><td>19 menos por 1000 (63 menos a 5 menos)</td><td>RR 0.75 (0.17 a 3.37)</td></tr></tbody></table> 11. Hamed et al. (2022). Benchmarking Safety Indicators of Surgical Treatment of Brain Metastases Combined with Intraoperative Radiotherapy: Results of Prospective Observational Study with Comparative Matched-Pair Analysis. Cancers.	Desenlaces	Con TAU	Con RIO+TAU	Diferencia	Efecto relativo (IC95%)	Recurrencia local	810 por 1000	664 por 1000 (461 a 963)	146 menos por 1000 (348 menos a 154 más)	RR 0.82 (0.57 a 1.19)	Desenlaces	Con cirugía (en solitario)	Con RIO+cirugía	Diferencia	Efecto relativo (IC95%)	Tasa de mortalidad (30 días)	76 por 1000	57 por 1000 (13 a 257)	19 menos por 1000 (63 menos a 5 menos)	RR 0.75 (0.17 a 3.37)	RIO+TAU vs. TAU: La evidencia sobre este desenlace procede de un ECA con riesgo de sesgo general incierto (no información sobre el proceso de aleatorización ni posibilidad de contrastar con protocolo si se llevaron a cabo los análisis previstos). Adicionalmente, se llevó a cabo un metaanálisis (MA) con cuatro EOs (N = 200) con riesgo de sesgo alto o incierto, sobre la tasa de recurrencia local en personas con glioblastomas, no encontrando diferencias significativas entre grupos (RR = 0.86; IC95%: 0.56, 1.32; I² = 66%). RIO vs. No intervención: La evidencia sobre este desenlace procede de un estudio observacional con riesgo de sesgo general incierto.
Desenlaces	Con TAU	Con RIO+TAU	Diferencia	Efecto relativo (IC95%)																		
Recurrencia local	810 por 1000	664 por 1000 (461 a 963)	146 menos por 1000 (348 menos a 154 más)	RR 0.82 (0.57 a 1.19)																		
Desenlaces	Con cirugía (en solitario)	Con RIO+cirugía	Diferencia	Efecto relativo (IC95%)																		
Tasa de mortalidad (30 días)	76 por 1000	57 por 1000 (13 a 257)	19 menos por 1000 (63 menos a 5 menos)	RR 0.75 (0.17 a 3.37)																		

Certeza de la evidencia

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																								
X Muy baja - o Baja - o Moderada - o Alta - o Ningún estudio incluido	RIO+TAU vs. TAU: La calidad global de la evidencia para las variables clasificadas como críticas es muy baja en la comparación RIO+TAU vs. TAU. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c,d}</td></tr> <tr> <td>Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{c,d,e,f}</td></tr> <tr> <td>Tasa de supervivencia seguimiento: rango 3 años a 5 años</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{e,d,g}</td></tr> <tr> <td>Tiempo de supervivencia</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{h,j}</td></tr> <tr> <td>Recurrencia local</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{h,j}</td></tr> <tr> <td>Tiempo de supervivencia libre de enfermedad</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{h,j}</td></tr> <tr> <td>Calidad de vida relacionada con la salud - no medido</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> a. Mismo tipo de RIO (con electrones) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (en astrocitomas de bajo grado; en glioblastomas; en glioblastomas o astrocitoma anaplásico; en glioblastomas, astrocitoma, oligodendrogliomas, ependimomas o metástasis cerebral) b. Existe heterogeneidad estadística moderada (I² = 64%, p = 0.004) que se explica por el tipo de tumor: análisis de subgrupos únicamente con glioblastomas no significativo (RR = 1.33; IC95%: 0.98, 1.80) c. El IC95% incluye ningún efecto y daño apreciable (es decir, IC > 1.20), por lo que se reduce 1 nivel d. Estudios observacionales con riesgo de sesgo alto o moderado en el dominio relacionado con las variables de confusión (varios sin análisis de ajuste) y riesgo de sesgo moderado en los dominios relacionados con la medición del outcome y el reporte de resultados e. Distintos tipos de RIO (RIO con electrones y RIO con rayos X) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (en astrocitomas de bajo grado; en glioblastomas; en glioblastomas o astrocitoma anaplásico; en glioblastomas, astrocitoma, oligodendrogliomas, ependimomas o metástasis cerebral)	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{c,d,e,f}	Tasa de supervivencia seguimiento: rango 3 años a 5 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{e,d,g}	Tiempo de supervivencia	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{h,j}	Recurrencia local	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{h,j}	Tiempo de supervivencia libre de enfermedad	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{h,j}	Calidad de vida relacionada con la salud - no medido	CRÍTICO	-	RIO+TAU vs. TAU: Las medidas tiempo de supervivencia y recurrencia local proceden de un único estudio (diseño ECA) evaluado con riesgo de sesgo incierto. El resto de medidas proceden de EOs con riesgo de sesgo alto o incierto. La calidad de vida no fue evaluada en ningún estudio incluido.
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																								
Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}																								
Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{c,d,e,f}																								
Tasa de supervivencia seguimiento: rango 3 años a 5 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{e,d,g}																								
Tiempo de supervivencia	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{h,j}																								
Recurrencia local	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{h,j}																								
Tiempo de supervivencia libre de enfermedad	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{h,j}																								
Calidad de vida relacionada con la salud - no medido	CRÍTICO	-																								

	f. Análisis de subgrupos únicamente con glioblastomas no significativo (RR = 1.17; IC95%: 0.61, 2.25) g. Distintos tipos de RIO (RIO con electrones y RIO con rayos X) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (en astrocitomas de bajo grado; en glioblastomas; en glioblastomas o astrocitoma anaplásico) h. Riesgo de sesgo general incierto (no información sobre el proceso de aleatorización ni posibilidad de contrastar con protocolo si se llevaron a cabo los análisis previstos) i. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (<i>optimal information size</i>) RIO vs. Radioterapia Externa: La calidad global de la evidencia para las variables clasificadas como críticas es muy baja en la comparación RIO vs. radioterapia externa. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr><tr><td>Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c}</td></tr><tr><td>Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{d,e}</td></tr><tr><td>Tiempo de supervivencia seguimiento: rango 1 años a 10 años</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,e,f}</td></tr></table> a. Estudios observacionales con riesgo de sesgo alto o moderado en el dominio relacionado con las variables de confusión (uno de ellos sin análisis de ajuste) y riesgo de sesgo moderado en los dominios relacionados con la medición del outcome y el reporte de resultados b. Diferente tipo de RIO (con electrones y rayos X) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (Layer et al. (2023) incluye personas con metástasis cerebral y Schueller et al. (2005) incluye personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas) c. El IC95% incluye ningún efecto y daño apreciable (es decir, IC > 1,20), por lo que se reduce 1 nivel d. Estudio observacional con alto riesgo de sesgo en el dominio relacionado con las variables de confusión (sin análisis de ajuste) y riesgo de sesgo moderado en los dominios relacionados con la medición del outcome y el reporte de resultados e. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (<i>optimal information size</i>), por lo que se reduce 1 nivel f. Diferente tipo de RIO (con electrones y rayos X) en diferentes tipos de tumores cerebrales/metástasis (Layer et al. (2023) incluye personas con metástasis cerebral, Shinoda et al. (1998) incluye personas con astrocitomas de bajo grado y Schueller et al. (2005) incluye personas con glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas o ependimomas) RIO vs. No intervención: La calidad global de la evidencia para las variables clasificadas como críticas es muy baja en la comparación RIO vs. No intervención.	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{d,e}	Tiempo de supervivencia seguimiento: rango 1 años a 10 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,e,f}	RIO vs. RADIOTERAPIA EXTERNA: La evidencia procede de EOs con riesgo de sesgo alto o incierto. RIO vs. No intervención: La evidencia sobre este desenlace procede de un estudio observacional con riesgo de sesgo general incierto.
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Tasa de supervivencia seguimiento: 1 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}												
Tasa de supervivencia seguimiento: 2 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{d,e}												
Tiempo de supervivencia seguimiento: rango 1 años a 10 años	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,e,f}												

	<table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr><tr><td>Tasa de mortalidad (30 días) seguimiento: media 30 días</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b}</td></tr></table> a. Estudio observacional con control histórico con riesgo de sesgo moderado en los dominios relacionados con las variables confusoras, la medición del outcome y el reporte de resultados b. El IC95% incluye ningún efecto y daño apreciable (es decir, IC > 1,20), por lo que se reduce 1 nivel	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Tasa de mortalidad (30 días) seguimiento: media 30 días	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)						
Tasa de mortalidad (30 días) seguimiento: media 30 días	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}						
Valores ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
○ Hay incertidumbre o variabilidad importantes - X Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante	No se han encontrado estudios que aborden esta temática.	De acuerdo a la consulta con expertos, se ha podido identificar que, desde la perspectiva de los profesionales, los aspectos más valorados de la RIO son la inmediatez en la administración (Tratamiento inmediato durante la cirugía), el uso de dosis localizadas reduciendo toxicidad, es aplicable en áreas de progresión tumoral, la capacidad para dosis elevadas en una sola fracción y la reducción de visitas hospitalarias.						
Balance de efectos ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación	Ver apartados anteriores							

○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención - X Varía ○ No lo sé		
Recursos necesarios ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costes)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Costes extensos ○ Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos - X Varía ○ No lo sé	El análisis de costes, realizado desde la perspectiva del SNS, estima que la inclusión de la RIO en la práctica clínica habitual supondría un incremento en el coste de 6353.5 € por paciente, en población con tumores primarios, y una reducción del coste por paciente de 1760.13 € en población con tumores secundarios. Si se tuviese que adquirir un equipo para administrar la RIO, se tendría que considerar un coste adicional de entre 487.61 € y 5688.83 € por paciente (dependiendo del número de usuarios del equipo al año). A nivel nacional, la implementación de esta tecnología en la práctica clínica habitual supondría para el SNS un impacto presupuestario neto a los 5 años de 35.2 millones de euros (tumores primarios) o de -9.7 millones de euros (tumores secundarios resecables), respectivamente. La adquisición de un equipo de RIO por región aumentaría el impacto presupuestario hasta los 62.8 o 17.8 millones de euros, respectivamente.	
Certeza de la evidencia de recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja - X Baja ○ Moderado	El análisis solo ha tenido en cuenta el coste de la RIO reflejado en los dos boletines oficiales a nivel regional identificados. A partir de la información del boletín de Castilla y León, se asumió que otros costes clave relativos a la RIO, como pueden ser los relacionados con el personal sanitario, las complicaciones	

○ Alta ○ Ningún estudio incluido	y hospitalizaciones derivadas de dicha intervención, la medicación necesaria, etc., ya están incluidos en el valor del precio público establecido en los boletines. De no ser así, el coste incremental por paciente estimado estaría infravalorado. También, ha sido imposible estimar los costes para las distintas técnicas de RIO, ya que en los boletines identificados no se especifica el tipo de técnica. Además, no se pudo identificar el coste de la instalación de sobrecristales plomados en el quirófano. No obstante, dado que se asume que esta técnica ya se aplica para otros cánceres, estos no conllevarían un coste adicional. Respecto al precio del equipo de RIO, en el momento de la realización del análisis solo contábamos con la información de costes para un equipo basado en aceleradores de electrones. Si se consideraran otros equipos con precios más bajos, como las unidades de fotones, el coste adicional por paciente, derivado de la adquisición del equipo, sería menor que el presentado en este informe. Asimismo, existe una alta incertidumbre en torno a la población diana, dado que no se cuenta con información sobre su tamaño real, por lo que su estimación se basa en supuestos. Por tanto, los resultados podrían estar infravalorados si los costes unitarios fuesen superiores o la incidencia inferior a los valores utilizados en este análisis, o sobrevalorados en los casos contrarios.	
Coste-efectividad ¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía - X Ningún estudio incluido	La RS realizada en este informe no identificó ningún estudio que evaluara el coste-efectividad de la RIO y que cumpliera los criterios de inclusión establecidos. Además, no se ha podido realizar una evaluación económica completa, comparando costes y efectos, debido a la incertidumbre existente en torno a la efectividad clínica y seguridad de la RIO para el tratamiento de tumores cerebrales.	

Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto - X Probablemente incrementaría ○ Incrementaría ○ Varía ○ No lo sé	No se han encontrado estudios que aborden esta temática.	Los expertos consultados consideran que, si se demuestra superioridad con evidencia científica, la falta de acceso a esta tecnología puede generar conflictos de equidad. Actualmente solo está disponible en centros especializados.
Aceptabilidad ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no - X Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	No se han encontrado estudios que aborden esta temática.	De acuerdo a la consulta con expertos, se ha podido conocer que hay una actitud favorable entre los profesionales hacia la adopción de la RIO, a pesar del aumento en la carga de trabajo que implica para algunos especialistas. Se ha destacado especialmente la necesidad de coordinación interdisciplinaria. En relación con los pacientes consideran que estos pueden tener una experiencia positiva con mínimas complicaciones y resultados comparables o mejores en términos de recidivas respecto de la radioterapia externa. Además, los pacientes se podrían encontrar más

		satisfechos debido a que se reducen las visitas hospitalarias.
Viabilidad ¿Es factible la intervención?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí - X Si ○ Varía ○ No lo sé	No se ha encontrado estudios que aborden esta temática.	Los expertos consultados consideran que no hay dificultades técnicas significativas relacionadas con la implementabilidad de la RIO, pero la inversión inicial, adaptación quirúrgica y la necesidad de la presencia de especialistas (coordinación entre especialidades y cambios logísticos en programación) podrían ser barreras relacionadas con la factibilidad.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
¿El problema es grave?	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			

Balance de efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No sé
Recursos necesarios	Costes extensos	Costes moderados	Costes y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No sé
Certeza de la evidencia de recursos necesarios	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
Coste-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido
Equidad	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente incrementaría	Incrementaría	Varía	No sé
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación débil en contra de la intervención	Recomendación ni a favor ni en contra de la intervención o el comparador	Recomendación débil a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	X	○	○

