



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Efectividad de la Radioterapia Estereotáxica
Extracraneal (SBRT) aplicada a pacientes con
cáncer de pulmón no microcítico**

Alumno: Martínez Albaladejo, Miguel

Tutor: Muriel Serrano, Javier

Curso: 2021-2022



RESUMEN:

Introducción: El cáncer de pulmón representa actualmente la principal causa de muerte por cáncer (casi un 25%) en hombres y mujeres a nivel mundial. El tipo más frecuente es el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y su tratamiento se ha basado en la quimioterapia, cirugía o radioterapia (RT) tradicionalmente. En la última década, la Radioterapia Estereotáctica Extracraneal (SBRT) ha ganado una enorme atención al implicar hipofraccionamientos con dosis absorbidas por sesión elevadas, potenciando diferentes mecanismos de destrucción tumoral.

El objetivo principal de este proyecto es evaluar la efectividad de la SBRT frente a RT convencional en CPNM, entendida como la supervivencia global y libre de progresión a los 3 años, y secundariamente, comparar ambas modalidades dosimétricamente, radiobiológicamente y mediante medidas de eficiencia y calidad.

Metodología: Se diseña un estudio observacional retrospectivo de 12 meses de duración, en el que se incluirán 1000 pacientes con CPNM tratados en el Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena mediante SBRT (casos) o RT convencional (controles) durante 2012-2021. Se recogerán variables sociodemográficas, clínicas, dosimétricas, asociadas al control de calidad y se describirán los outcomes de supervivencia, complicaciones y control tumoral para analizar las diferencias entre grupos.

Resultados esperados: Se prevé que los outcomes clínicos y los parámetros métricos sean superiores si comparamos SBRT con RT convencional. Complementariamente, anticipamos aumentar la eficiencia de los tratamientos sin poner en riesgo su seguridad y control de calidad. Se considerará la posibilidad de validar los resultados en el futuro mediante el diseño de estudios prospectivos y multicéntricos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón, Radioterapia estereotáctica extracraneal, Hipofraccionamiento, Radiobiología, Supervivencia.

ABSTRACT:

Introduction: Lung cancer represents the leading cause of cancer death (almost 25%) in men and women worldwide nowadays. The most common type is non-small cell lung cancer (NSCLC) and its treatment has traditionally been based on chemotherapy, surgery or radiotherapy (RT). In the last decade, Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) has acquired formidable attention, since it involves hypofractionations with high absorbed doses per fraction, which enhances different mechanisms of tumour destruction.

The main objective of this project is to evaluate the effectiveness of SBRT versus conventional RT in NSCLC, considered as the overall survival and progression-free survival at 3 years, and secondarily, to compare both modalities dosimetrically, radiobiologically and by means of efficiency and quality control measures.

Methodology: A 12-month retrospective descriptive observational study is designed, by which 1000 patients with NSCLC treated at the Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena will be allocated to SBRT (cases) or conventional RT (controls) for 2012-2021. Sociodemographic, clinical, dosimetric variables and variables related to the quality control of the treatments will be collected, and their associations with the outcomes of survival, normal tissue complications and tumour control will be described in order to analyse the differences between groups.

Expected results: The clinical outcomes and metrical parameters are expected to be superior when comparing SBRT versus conventional RT. Additionally, an increase of the treatment efficiency without jeopardizing their safety and quality control is foreseen. Based on the results, the possibility of validating the results by designing prospective and multicentre studies will be considered in the future.

KEYWORDS: Lung cancer, Stereotactic body radiotherapy, Hypofractionated radiation, Radiobiology, Survival.

AGRADECIMIENTOS

*A mi familia y amigos,
porque estoy muy orgulloso de ellos.*



ÍNDICE:

ASPECTO PRELIMINARES

RESUMEN/PALABRAS CLAVE.....	2
ABSTRACT/KEYWORDS	3

CUERPO DEL TFM

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Justificación del interés científico del tema	8
1.2. Identificación y descripción del problema	8
1.3. Marco teórico y estado de la cuestión	9
2. HIPÓTESIS.....	13
3. OBJETIVOS	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
4.1. Diseño del estudio, lugar y tiempo	13
4.2. Sujetos: muestreo, tamaño muestral, criterios de inclusión y de exclusión	14
4.3. Variables a estudio	15
4.4. Recogida de variables (metodología).....	18
4.5. Análisis de los datos	20
4.6. Dificultades y limitaciones.....	21
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	22
6. PLAN DE TRABAJO	23
6.1. Cronograma del proyecto	23
6.2. Recursos humanos y materiales disponibles	24
7. PRESUPUESTO	25
8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS ESPERADOS	27
8.1. Justificación de la metodología.....	27
8.2. Viabilidad del proyecto.....	27
8.3. Capacidad del proyecto de aportar información relevante.....	28
8.4. Recomendaciones para futuras investigaciones	29
9. CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	34

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AAPM: Asociación Americana de Físicos en Medicina (del inglés *American Association of Physicists in Medicine*)
- CP: Cáncer de pulmón
- CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico
- DBE: Dosis Biológica Equivalente
- DVH: Histograma Dosis Volumen (del inglés *Dose Volume Histogram*)
- ECOG: Grupo Cooperativo Oncológico del Este de EEUU (del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*)
- EQD2: Dosis Equivalente en 2 Gy (del inglés *Equivalent Dose in 2 Gy fractions*)
- ICRU: Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (del inglés *International Commission on Radiation Units*)
- LQ: Lineal Cuadrático (del inglés *Linear Quadratic*)
- OAR: Órganos de Riesgo (del inglés *Organs at Risk*)
- PTV: Volumen Tumoral de Planificación (del inglés *Planning Target Volume*)
- QA: Control de calidad (del inglés *Quality Assurance*)
- RT: Radioterapia
- SBRT: Radioterapia Estereotáxica Extracraneal (del inglés *Stereotactic Body Radiotherapy*)
- SEFM: Sociedad Española de Física Médica
- SLP: Supervivencia libre de progresión
- SG: Supervivencia global
- SP: Sistema de Planificación
- SPSS: Software estadístico (del inglés *Statistical Package for the Social Sciences*)
- TC: Tomografía Computarizada
- VMAT: Arcoterapia volumétrica modulada (del inglés *Volumetric Modulated Arc Therapy*)

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Representación logarítmica de una curva de supervivencia según el modelo LQ	10
Figura 2. Ejemplo del efecto que tiene la variación de los parámetros del modelo LQ	11
Figura 3. Ejemplo de isodosis y DVH de un plan de SBRT de pulmón	11

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Variables a estudio.....	15
Tabla 2. Cronograma de actividades del proyecto.....	24
Tabla 3. Personal implicado en el proyecto	25
Tabla 4. Presupuesto del proyecto	26



1 INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación del interés científico del tema

El cáncer de pulmón (CP) ha sido el cáncer más común en el mundo durante varias décadas. De hecho, es la principal causa de muerte por cáncer tanto en hombres y mujeres en los últimos años, representando casi un 25% de todas las muertes por cáncer [1]. Además, este tipo de cáncer significa el 13% de los diagnósticos de cáncer a nivel mundial (237000 casos en 2021). La mayoría de los cánceres de pulmón se diagnostica en hombres de edad avanzada y en personas de etnia negra [2, 3]. La tasa de incidencia estandarizada en España es de 29549 casos al año. Sin embargo, debido a su alta mortalidad su prevalencia a los 5 años es relativamente baja, cercana a los 36000 pacientes en 2020 [4, 5].

El tabaco es el factor de riesgo principal para contraer este cáncer. Alrededor del 90% de los nuevos casos se detectan en personas fumadoras. Se estima que sólo con la eliminación del hábito tabáquico en la población podrían reducirse 30 de cada 100 nuevos casos [5].

Este tipo de tumor se clasifica clásicamente en carcinoma de células no pequeñas o no microcítico (CPNM, 85% de los casos) y carcinoma de células pequeñas o microcítico (cerca del 15% de los casos). Dentro del CPNM encontramos varios tipos, atendiendo a la histología tumoral: escamosos y no escamosos, adenocarcinomas y carcinomas macrocíticos [6].

Por otro lado, la Radioterapia Estereotáxica Extracraneal (SBRT) es un tratamiento cada vez más aconsejado para pacientes que sufren CPNM en fases iniciales (T1-2), que además no son operables o que no aceptan ser intervenidos, y es una alternativa a la cirugía en los casos que exista riesgo quirúrgico [7-9]. De hecho, durante los últimos años la evidencia sugiere resultados similares entre ambas modalidades (SBRT y cirugía) en términos de supervivencia libre de recurrencia, control locorregional y distante en etapas tempranas, lo que varios autores han acuñado como un doble "gold standard" [10].

En definitiva, la alta eficacia y seguridad de la SBRT ha motivado que su implementación crezca exponencialmente tanto en hospitales nacionales como internacionales. Su popularidad no solo se centra en aplicaciones pulmonares, sino que se extiende a una buena variedad de localizaciones, entre otras próstatas, vertebrales, hepáticas y gástricas [7].

1.2. Identificación y descripción del problema

Uno de los principales problemas asociados a este tipo de cáncer es el diagnóstico tardío, ya que los síntomas no tienden a aparecer hasta que el cáncer está avanzado, y en la mayoría de los casos tenemos enfermedad avanzada o metastásica (etapa IV).

Sin embargo, en los últimos años las mejoras en los sistemas de administración de tratamientos de radiación e imágenes han brindado a los oncólogos radioterápicos nuevas herramientas para atacar mejor este tipo de tumores. En este sentido, la SBRT se ha convertido en una modalidad cada vez más utilizada para tratar enfermedades tanto primarias como recurrentes (ya que las tasas de recurrencia locorregional en el CP no son nada despreciables), con lo que está teniendo un impacto significativo en las tasas de control local del CP [11].

A pesar del interés generalizado y la adopción de la técnica SBRT, aún existe cierta preocupación con respecto al control tumoral a largo plazo y los riesgos de toxicidad en órganos de riesgo (OAR), particularmente en pacientes con lesiones localizadas centralmente. Consecuentemente, es necesario demostrar que los beneficios de la SBRT superan los posibles riesgos como muestra un número limitado de ensayos de fase III [12-15].

1.3. Marco teórico y estado de la cuestión

Definición y características de la SBRT

La SBRT o también llamada radioterapia (RT) estereotáxica ablativa es una técnica no invasiva utilizada para administrar altas dosis de radiación muy focalizada a blancos fuera del cráneo relativamente pequeños. El término estereotáxica se refiere a la utilización de un dispositivo o marco estereotáxico, que permite mediante un sistema de coordenadas externo al acelerador localizar las estructuras anatómicas del paciente. Para alcanzar este propósito es necesario un apropiado estudio del volumen a irradiar, una correcta localización de los OAR que pueden sufrir efectos secundarios indeseados si se supera un nivel de dosis de tolerancia, disponer de sistemas precisos de inmovilización y una correcta reproducibilidad del haz.

La principal cualidad que exhiben los tratamientos de SBRT es que se desarrollan de forma hipofraccionada con dosis absorbidas por fracción más altas de lo normal (superiores a 7 Gy). Por hipofraccionamiento se entiende que el tratamiento se realiza en menos sesiones de lo adoptado convencionalmente (1-8-2Gy/fracción). En cuanto al fraccionamiento, existen numerosos estudios que indican que los tratamientos de SBRT tienen un número de sesiones entre 1 y 5, aunque otros informes lo amplían hasta 7, como los de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) y la Asociación Americana de Físicos en Medicina (AAPM) [7, 16].

El fundamento detrás de la SBRT es que la administración de altas dosis tiene un efecto ablativo sobre el tumor. Esto se debe a que se potencian diferentes mecanismos de destrucción tumoral. Además, se cree que la SBRT podría tener un posible efecto sistémico inmunomodulador, pues las dosis absorbidas ablativas podrían potenciar la respuesta inmune

antitumoral y producir una destrucción de metástasis alejadas de las lesiones irradiadas [17]. Este efecto se denomina abscopal y ha sido estudiado principalmente en melanomas [18-20].

Aspectos radiobiológicos de la SBRT

Las dosis absorbidas y los fraccionamientos utilizados en SBRT cuestionan ciertas nociones clásicas de radiobiología. Para conocer las dosis equivalentes de los tratamientos de SBRT, y compararlas con los esquemas clásicos, son necesarios modelos que ayuden a conocer el efecto citotóxico de estas dosis sobre las células tumorales y evaluar las posibles toxicidades derivadas en OAR. En SBRT el modelo más utilizado actualmente para describir el efecto biológico de la RT es el modelo lineal cuadrático (LQ) [21], el cual asume una reparación celular completa tras irradiación. Según éste, la probabilidad de supervivencia celular (S) es función de la dosis absorbida (D) y un cociente α/β , que depende de la radiosensibilidad de cada tipo de tejido, a través de la expresión:

(Ecuación 1)

Si representamos esta ecuación en escala logarítmica (Figura 1), tendremos una familia de curvas parabólicas en la que la presencia del hombro se hace patente.

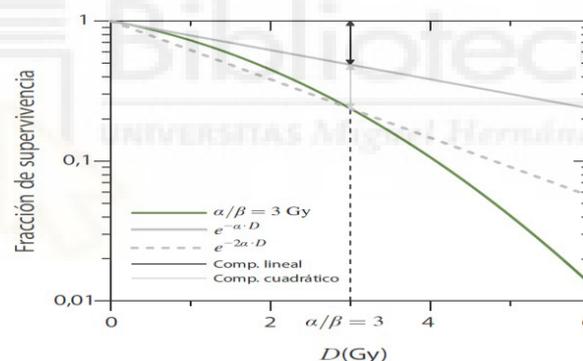


Figura 1. Representación logarítmica de una curva de supervivencia según el modelo LQ. Se distingue la componente lineal determinada por la componente inicial y la componente cuadrática, igualadas cuando $D=\alpha/\beta$.

La sensibilidad de los tejidos al fraccionamiento viene dada por el cociente α/β , el cual es alto ($>10\text{Gy}$) para tejidos sanos de respuesta aguda y bajo ($<3\text{Gy}$) para respuesta tardía.

Para conocer y comparar esquemas de radiación con isoeffecto, se utilizan las magnitudes dosis efectiva biológica (DBE) y la dosis equivalente a 2Gy (EQD2). Sus cálculos se derivan dado el número de sesiones (n), la dosis/fracción (d) y factor de repoblación (F):

— (Ecuación 2)

(Ecuación 3)

El factor de repoblación tiene en consideración la disminución del efecto biológico de la dosis debido a la regeneración celular [22]. Para los tratamientos administrados en una única sesión o en pocas sesiones próximas, F es próximo o igual a cero, luego lo obviaremos aquí.

La familia de curvas del modelo LQ, generada con los valores posibles de los parámetros, es extensa y adaptable a la mayoría de los datos experimentales de S (Figura 2).

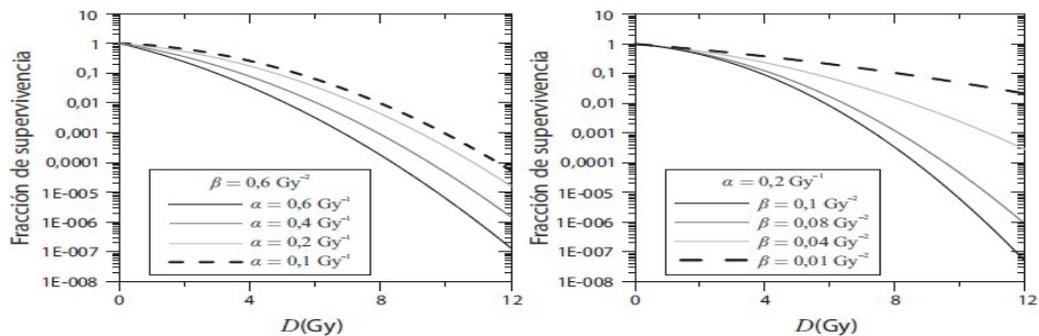


Figura 2. Ejemplo del efecto que tiene la variación de los valores de los parámetros del modelo LQ en la curva.

A pesar de que el modelo LQ es el más empleado en la radiobiología clínica, existe debate de que éste sea capaz de predecir la citotoxicidad en fracciones únicas, subestimando la muerte celular tumoral y sobreestimando la toxicidad de tejido sano. Se han propuesto algunas correcciones, tales como el Modelo Lineal Cúbico y el Modelo Lineal Cuadrático Lineal [23, 24], pero aún sin suficiente evidencia clínica por lo que las ignoraremos [25-27].

Herramientas para la evaluación de planes de tratamiento SBRT

Tradicionalmente la evaluación de un plan de RT ha consistido en la inspección visual de las distribuciones espaciales de dosis absorbida, también llamadas isodosis, las cuales son una representación gráfica de las líneas que unen puntos de igual dosis. En ellas se pueden apreciar zonas frías (con dosis sensiblemente menor de la prescrita) y puntos calientes (mayor). Las especificaciones dosis-volumen convencionalmente siguen las normas de la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (ICRU), aunque son más flexibles en SBRT [28].

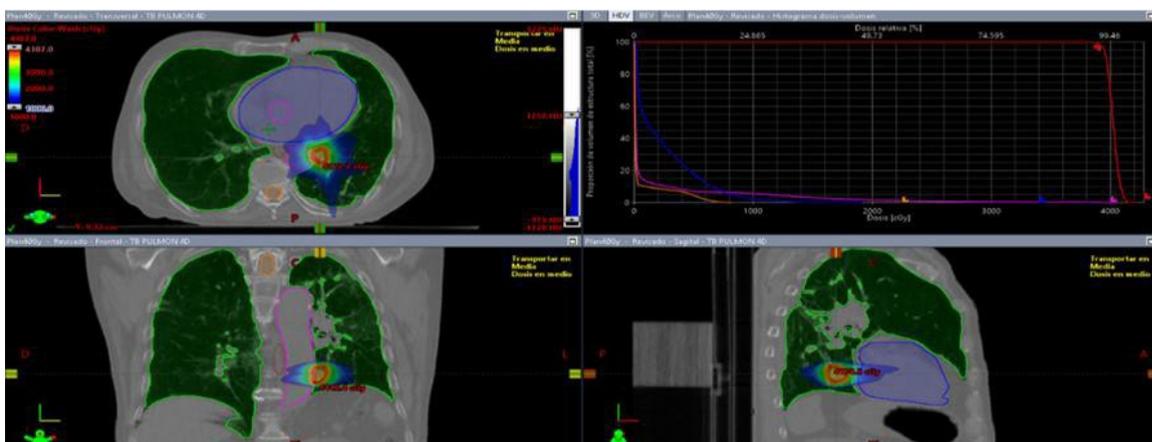


Figura 3. Ejemplo de isodosis y DVH (derecha arriba) de un plan de SBRT de pulmón para las estructuras contorneadas sobre la imagen de Tomografía Computarizada (TC) del paciente, partiendo de normas ICRU.

Paralelamente, para una evaluación cuantitativa global se usan los histogramas de dosis volumen (DVH) basados en dosis física [29]. Un DVH representa la fracción de una estructura que recibe al menos una dosis absorbida específica frente a la calculada (Figura 3). Estos grafos

constituyen una herramienta valiosa para la aceptabilidad del plan, aunque no muestran donde hay zonas de sobre o subdosificación, por lo que necesitan ser combinados con las isodosis.

La evaluación de un plan también puede realizarse mediante métricas basadas en cálculos radiobiológicos que escapan de nuestro alcance [30-32]. Así surgen los índices de probabilidad de control tumoral (TCP), la dosis uniforme equivalente generalizada (gEUD) y la probabilidad de complicaciones en tejido normal (NTCP), definidas clásicamente según [33]:

$$\text{---} \quad \text{(Ecuación 4)}$$

$$\text{---} \quad \text{(Ecuación 5)}$$

$$\text{---} \quad \text{(Ecuación 6)}$$

donde D_{50} es la dosis para una TCP del 50%, n describe la pendiente de la curva dosis respuesta, D la dosis homogénea administrada, V_i es el volumen relativo a D_i , a un parámetro, y D_{50} es la dosis de tolerancia para el 50% de complicaciones bajo ciertas condiciones.

Para cuantificar la eficacia de los tratamientos de RT es común usar la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) como el porcentaje de pacientes que siguen vivos o sin progresión de la enfermedad transcurrido un período específico de tiempo, respectivamente.

Control de calidad de los tratamientos: verificaciones dosimétricas y geométricas

La utilización de SBRT requiere de un alto nivel de control de calidad (QA) en todo el proceso de RT. El QA de planes de paciente se entiende como el conjunto de verificaciones que aseguran su correcto cálculo en el Sistema de Planificación (SP) y administración en máquina. En este caso consiste en: medida de fluencia con el sistema de dosimetría portal del acelerador, medida de distribuciones de dosis con la matriz de cámaras Octavius4D-PTW y medida de dosis puntual vía microcámara de ionización PTW-31016. Para más detalles de estos sistemas metrológicos véase [34-36]. La comparación de distribuciones se realizará por el método universal basado en el índice gamma [37]. A partir de una serie de parámetros, se calcula:

$$\gamma(r) = \frac{\text{---}}{\text{---} \text{ ---}} \quad \text{(Ecuación 7)}$$

donde Δr y ΔD son la diferencia en las posiciones y dosis entre el punto de referencia y el de evaluación, respectivamente. Se considerará que la prueba ha sido pasada con éxito cuando el porcentaje de puntos que cumplen el criterio ≤ 1 con parámetros ($\Delta r_m=2\text{mm}$ y $\Delta D_m=3\%$) es superior al 90% en virtud del informe de la AAPM-TG218 [38].

2 HIPÓTESIS

Los tratamientos de SBRT para lesiones pulmonares suficientemente pequeñas en CPNM producirán resultados superiores de control tumoral, de SG y de SLP, así como a nivel dosimétrico y radiobiológico frente a los esquemas convencionales de RT no SBRT, confirmándose tanto la efectividad como la seguridad de la técnica.

3 OBJETIVOS

Objetivo general:

El propósito del presente estudio es evaluar la efectividad clínica de la SBRT frente a RT convencional no SBRT aplicada a tumores CPNM, en términos de la SG y SLP a los 3 años desde el inicio del tratamiento radioterápico.

Objetivos específicos:

1. Describir las características de la técnica SBRT.
2. Evaluar el control local de la enfermedad, toxicidades y complicaciones en OAR para ambos grupos, y comparar estos datos entre sí y con series históricas de la bibliografía.
3. Evaluar y comparar los parámetros radiobiológicos y dosimétricos clínicamente más relevantes que resultan de los DVH asociados a los planes de tratamientos de ambos grupos.
4. Contrastar la eficiencia y seguridad asociadas a ambas modalidades de RT en base a los tiempos de irradiación, de planificación y variables de QA de los planes de tratamiento.
5. Valorar la calidad de los planes de tratamiento de SBRT: determinar la precisión dosimétrica y geométrica de los tratamientos de SBRT realizados con planificaciones bajo arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) mediante determinaciones experimentales de distribuciones de dosis y fluencia.

Los puntos anteriores implicarán revisar el estado actual y futuras indicaciones de la SBRT.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio, lugar y tiempo

Se diseña un estudio observacional de carácter retrospectivo que se desarrollará en el

Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, específicamente la unidad de RT, la cual se extiende por el Hospital General Universitario Santa Lucía y el Hospital General Universitario Santa María del Rosell, y que actualmente está dotada de tres acelerados lineales de última generación. El número total de pacientes tratados vía RT se estima cercano a 2000/año, de entre los cuales, unos 100 son lesiones pulmonares bajo CPNM y SBRT. En general, dicho complejo hospitalario pertenece al Servicio Murciano de Salud y tiene asignado las áreas de salud II y VIII.

En cuanto al tiempo de ejecución, se analizarán los datos de los pacientes susceptibles de estudio que hayan completado tratamiento con SBRT o RT convencional pulmonar con VMAT durante el periodo de diez años: 2012-2021 (2012-2016 bajo RT convencional; 2017-2021 mediante SBRT). Se propone un tiempo de ejecución de 1 año para empezar con la fase de recogida de las variables, a contar desde septiembre 2022.

4.2. Sujetos: muestreo, tamaño muestral, criterios de inclusión y de exclusión

La muestra se seleccionará siguiendo un método de muestreo no probabilístico a criterio. Tratándose de un estudio puramente observacional y descriptivo, se deciden seleccionar del total de la población (universo que cumpla los criterios de inclusión). Tomando como referencia el número de pacientes de los últimos años tratados por SBRT en nuestra unidad asistencial (un promedio de 100 al año), se espera al menos un reclutamiento de **1000 pacientes potenciales (500 por grupo)**. Si se hipotetiza un aumento de un 8% de la SG a los 3 años para CPNM (T1 y T2) de acuerdo a la bibliografía [12, 13] (pasando del 72% en el grupo de control al 80% en el de casos), a través del software EPIDAT 4.2 se estima el tamaño necesario en 447 pacientes por grupo, operando con una potencia del 80% , un IC-95% y una razón entre grupos de 1:1 (grupos independientes sin corrección de heterogeneidad de Yates). Añadiendo un 10% por posibles pérdidas por seguimiento y/o falta de datos, se obtiene los **984 totales (492 por grupo)** necesarios, por lo que en la práctica (500 por grupo) estaríamos operando con un potencia por encima del 80%.

Otros trabajos similares [12, 13] se mueven en el intervalo 300-400, lo que también justificaría el tamaño muestral y significancia estadística de nuestro estudio.

Los pacientes candidatos están a cargo de la unidad de oncología del Hospital Universitario General de Santa Lucía y serán seleccionados en base a los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier edad con CPNM en estadios iniciales (T1-2N0M0) inoperables o que rechazan ser intervenidos, con diagnóstico histológico

confirmado por anatomía patológica; Paciente no subsidiario a cirugía debido al diagnóstico de adenocarcinoma localmente avanzado, con ausencia de diseminación a distancia; Los pacientes deben tener asociado un plan de tratamiento compatible con el SP Eclipse v16 (Varian Medical System), y previamente haber dado su consentimiento informado para la participación en el tratamiento radioterápico; El paciente ha de poder colaborar con la realización de la técnica.

- **Criterios de exclusión:** Pacientes con diagnóstico no pulmonar; Pacientes diagnosticados de otras neoplasias en los anteriores 5 años; Puntuación en Escala ECOG (Grupo Cooperativo Oncológico del Este de EEUU) ≥ 3 ; Pacientes con tratamiento con RT previa en cavidad abdominal; Pacientes con cualquier afección, psiquiátrica o de otro tipo, que haya impedido el consentimiento informado, el seguimiento constante y por lo tanto no a ver cumplido un tratamiento con RT.

4.3. Variables a estudio

Para el desarrollo del estudio y como se puede comprobar en la Tabla 1, se recogerá el siguiente tipo de variables: sociodemográficas, clínicas, dosimétricas y radiobiológicas (denominadas de evaluación técnica), relacionadas con la modulación y riesgo para el QA del acelerador y SP (denominadas de QA), de optimización de la técnica y las variables relacionadas con outcomes clínicos (o de seguimiento postratamiento).

Tabla 1. Variables a estudio.

OBJETIVO	TIPO	NOMBRE Y DEFINICIÓN	FORMATO
OP	Outcome	SG: SG estimada a 3 años	Numérica continua (meses)
OP	Outcome	SLP: SLP estimada a 3 años	Numérica continua (meses)
OS-1	Socio-demográfica	Sexo: Sexo del paciente	Categoría dicotómica (1: Hombre, 2: Mujer)
OS-1	Socio-demográfica	Fecha de nacimiento: Fecha de nacimiento del paciente	Fecha (dd/mm/aaaa)
OS-1	Socio-demográfica	Edad: Edad del paciente, sin grupos etarios	Numérica continua (años)
OS-1	Socio-demográfica	Etnia: Etnia del paciente	Categoría nominal (1: Caucásica,

			2: Hispana, 3: Árabe y 4: Otras)
OS-1	Socio-demográfica	Hábitat: Lugar de residencia del paciente	Categoría nominal (1: Rural, 2: Semiurbano, 3: Urbano y 4: Metropolitano)
OS-1	Clínica	Estado funcional: ECOG (0 a 2), por historia clínica	Numérica discreta
OS-1	Clínica	Etapa del cáncer: Mediante historia clínica	Numérica discreta
OS-1	Evaluación	Volumen del PTV: Volumen del Planning Target Volume	Numérica continua (cm ³)
OS-1	Evaluación	Volumen de solapamiento PTV- OAR: Volumen del espacio compartido por PTV y OAR	Numérica continua (cm ³)
OS-1	Evaluación	Dosis prescrita: Nivel de dosis prescrito por el radio-oncólogo (dosis por sesión x nº sesiones)	Numérica continua (Gy)
OS-2	Outcome	Cuestionario EORT QoL: Resultado de puntuación para cada escala	Numérica discreta (1-100)
OS-2	Outcome	Índice de Karnofsky: Índice para evaluar la condición de pacientes con cáncer por parte del médico en el seguimiento	Numérica continua (adimensional)
OS-2	Outcome	Escala ECOG PS: Escala que evalúa la condición de pacientes con cáncer por parte del médico en el seguimiento	Numérica continua (adimensional)
OS-2	Outcome	Progresión local: Ausencia de control local	Categoría dicotómica (1: SÍ, 2:NO)
OS-2	Outcome	Medida de control tumoral TCP: Magnitud TCP en tumor	Numérica continua (%)
OS-2	Outcome	NTCP corazón: Magnitud NTCP en corazón	Numérica continua (%)
OS-2	Outcome	NTCP médula: Magnitud NTCP en médula espinal	Numérica continua (%)
OS-2	Outcome	NTCP pulmones: Magnitud NTCP en pulmones	Numérica continua (%)
OS-2	Outcome	NTCP grandes vasos: Magnitud NTCP en grandes vasos	Numérica continua (%)
OS-3	Evaluación	V100%-PTV: % Volumen PTV que recibe la isodosis de prescripción	Numérica continua (% Vol PTV)

OS-3	Evaluación	V98%-PTV: % Volumen PTV que recibe el 98% de la isodosis de prescripción	Numérica continua (% Vol PTV)
OS-3	Evaluación	D50%-PTV: % Dosis de prescripción que se deposita al menos en el 50% PTV	Numérica continua (% D prescrita)
OS-3	Evaluación	D5%-PTV: % Dosis de prescripción que se deposita al menos en el 5% PTV	Numérica continua (% D prescrita)
OS-3	Evaluación	D0.1cc-PTV: % Dosis de prescripción recibida por los 0.1cc más calientes de PTV	Numérica continua (% D prescrita)
OS-3	Evaluación	BED tumor (Gy): Magnitud BED aplicada al tumor	Numérica continua (Gy)
OS-3	Evaluación	EQD2 tumor (Gy): Magnitud EQD2 aplicada al tumor	Numérica continua (Gy)
OS-3	Evaluación	Dosis media en corazón (Gy): Dosis física absorbida media en corazón para todo el tratamiento	Numérica continua (Gy)
OS-3	Evaluación	Dosis máxima en corazón (Gy): Dosis máxima absorbida en corazón para todo el tratamiento	Numérica continua (Gy)
OS-3	Evaluación	Dosis media en pulmones (Gy): Dosis física absorbida media en pulmones tras el tratamiento	Numérica continua (Gy)
OS-3	Evaluación	Dosis máxima en árbol bronquial (Gy): Dosis física absorbida máxima en árbol bronquial tras el tratamiento	Numérica continua (Gy)
OS-3	Evaluación	Dosis máxima en médula espinal (Gy): Dosis física absorbida máxima en médula espinal tras el tratamiento	Numérica continua (Gy)
OS-3	Evaluación	Dosis máxima en esófago (Gy): Dosis física absorbida media en corazón tras el tratamiento	Numérica continua (Gy)
OS-3	Evaluación	Dosis máxima en grandes vasos (Gy): Dosis física absorbida máxima en grandes vasos tras el tratamiento	Numérica continua (Gy)
OS-3	Optimización	Rejilla de cálculo: Distancia entre centros de los vóxeles de cálculo	Numérica continua (mm)
OS-3	Optimización	Algoritmo de cálculo: Tipo de algoritmo empleado en el cálculo final	Categorica dicotómica: (1: TIPO 2; 2: TIPO 3)
OS-4	QA	Tasa de dosis promedio entre todos los puntos de control: Promedio de la tasa de dosis entre	Numérica continua (Gy/min)

		todos los puntos de control del plan	
OS-4	QA	Tiempo de tratamiento por sesión (min): Tiempo de irradiación más de colocación del paciente por sesión	Numérica continua (min)
OS-4	QA	Tiempo de planificación (min): Tiempo estimado de producción del plan de tratamiento	Numérica continua (min)
OS-4	QA	Unidades de Monitor totales: Unidades Monitor por plan	Numérica continua (adimensional)
OS-4	QA	Índice de modulación (cGy/UM): Dosis de prescripción dividido de UM totales del plan	Numérica continua (cGy/UM)
OS-4	QA	Aceptabilidad de isodosis: Variable que controla si el plan cumple los criterios dosimétricos departamentales	Categórica dicotómica: (1: SÍ, 2: NO)
OS-5	QA	Tasa de puntos que pasan criterio QA-Gamma vía PD (%): Porcentaje de puntos del análisis PD que cumplen criterio (3%, 2mm)	Numérica continua (% puntos)
OS-5	QA	Tasa de puntos que pasan criterio QA-Gamma vía matriz (%): Porcentaje de puntos del análisis por matriz que cumplen criterio (3%, 2mm)	Numérica continua (% puntos)
OS-5	QA	Diferencia dosis puntual medida vs esperada (%): Diferencia de dosis porcentual entre medida por microcámara y valor esperado del plan	Numérica continua (% diferencia)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **PTV:** Planning Target Volume; **cc:** Centímetros cúbicos;
OAR: Organs at Risk; **BED:** Biological Effective Dose; **EQD2:** Equivalent to 2Gy; **QA:** Quality Assurance;
PD: Portal Dosimetry; **QoL:** Quality of Life; **SG:** Supervivencia Global; **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión;
PS: Performance Status; **TCP:** Tumour Control Probability; **NTCP:** Normal Tissue Complication Probability;
OP: Objetivo Principal; **OS-1:** Objetivo Específico 1; **OS-2:** Objetivo Específico 2;
OS-3: Objetivo Específico 3; **OS-4:** Objetivo Específico 4; **OS-5:** Objetivo Específico 5

4.4. Recogida de variables (metodología)

La recogida de datos se llevará a cabo por los investigadores principales del estudio: por un lado, el físico médico se ocupará de las variables tipo de evaluación, de optimización y del QA del tratamiento, y, por otro lado, el radio-oncólogo se encargará de las restantes.

Las variables que se han determinado quedarán registradas en la hoja de recogida de datos, que se adjunta como ANEXO I.

Los datos serán guardados en una hoja de datos electrónica y con acceso restringido a los investigadores del proyecto, y posteriormente introducidos en una base de datos desarrollada bajo el software IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versión 28).

Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio, la muestra únicamente aceptará individuos ya tratados por RT pulmonar VMAT que cumplan los criterios de inclusión. Por un lado, el grupo SBRT (dosis de prescripción mayor o igual a 7Gy/sesión), y por otro, el grupo de RT convencional (lo que en la práctica incluye los tratamientos convencionales a 2Gy/sesión y los hipofraccionados a 4Gy/sesión). La comparación de ambas técnicas se hará en base a resultados obtenidos y también se compararán con datos de la bibliografía para garantizar la seguridad y efectividad de la SBRT además de profundizar en el conocimiento de la técnica.

La elección de dosis prescripción habrá quedado bajo criterio clínico, y se basará en la dosis mediana $D_{50\%}$ en PTV (Volumen Tumoral de Planificación), con los posibles esquemas de tratamiento: para SBRT 55/60/54 Gy en 5/3 sesiones para lesiones localizadas periféricamente o 60Gy en 8 sesiones para lesiones centrales, y para el grupo de control 60/66Gy en 2Gy/sesión ó 60Gy en 15 sesiones. En este protocolo definimos lesiones centrales si se encuentran a menos de 1cm del mediastino o a menos de 2cm del árbol bronquial. En el grupo SBRT para tener en cuenta posible movimientos respiratorios en la anatomía del paciente, se debería generar un volumen interno (ITV) a partir de un CT-4D con un margen ulterior de 5mm para el PTV. El propósito dosimétrico de la SBRT será el de cubrir el 98% del PTV al menos el 98% de dosis de prescripción, mientras que, en el otro grupo, el 98% del PTV (formado tras la expansión al menos de 5mm del CTV) debería estar cubierto por el 95% de la dosis prescrita. Para la optimización dosimétrica de la técnica, los cálculos dosimétricos han de realizarse bajo el algoritmo o motor de cálculo tipo 3 Acuros-AXB v16, el cual es una representación más precisa en medio heterogéneos que otros algoritmos tipo 2 (AAA, PB). De esta manera comprobaremos los resultados propios de este algoritmo frente a los obtenidos en las referencias calculados con algoritmos tipo 2.

Las variables sociodemográficas (edad, sexo, etnia, hábitat) quedarán definidas por la propia historia clínica del paciente.

Las variables previamente categorizadas como de evaluación o relacionadas con las características técnicas del tratamiento se obtendrán del DVH asociado a cada plan de tratamiento generado desde el SP sobre el TC del paciente, como responsabilidad del radiofísico hospitalario.

Las variables denominadas de QA resumen las prestaciones de la máquina o acelerador

a la hora de administrar el plan de tratamiento. Las mediciones de los tiempos de planificación y de tratamiento quedan guardadas en la red departamental ARIA (bajo la opción “Registro”). Los resultados del análisis gamma y medida de dosis/fluencia se extraen directamente del software y el equipamiento de medida existentes en el departamento.

Definición y recogida de variables tipo outcome

El análisis de la supervivencia de los pacientes en este campo suele realizarse según el modelo de supervivencia de Kaplan-Meier [39]. La evaluación de respuesta al tratamiento cabe realizarse con exploración física a las 5 semanas, y cada 3 meses desde la administración del tratamiento hasta los 3 años. El seguimiento incluirá historia médica, examinación clínica, imagen de rayos X del pecho y medida de la función pulmonar.

La respuesta tumoral es comúnmente evaluada a partir de la imagen radiológica de acuerdo con el RECIST 1.1 [40], y clasificado según una de las cuatro posibilidades siguientes: respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad y enfermedad estable. El control local se califica cuando hay ausencia de progresión. En el caso de pacientes con más de una lesión se evaluaría el control local para cada una de ellas.

En nuestro estudio compararemos la SG entre grupos de pacientes y con los valores publicados en la bibliografía. Usaremos el procedimiento de estratificación recomendado por la RTOG [40], consistente en la asignación de un índice pronóstico ECOG PS en función de la histología del paciente, su índice de Karnofsky y finalmente su edad.

La cuantificación de las progresiones y supervivencias, además de los cálculos de índices NTCP, requerirán estimar las magnitudes gEUD y DBE a través de las Ecuaciones 2 y 5, respectivamente. Dada la complejidad, para esta última tarea será conveniente generar un archivo independiente que agilice cálculos y minimice errores. Además, se incluye una variable clínica resultado de uno de los cuestionarios más usados en RT para evaluar la calidad de vida de pacientes con cáncer, como lo es el QLQ-C30 (v3.0), y en concreto, su módulo de pulmón, en donde los pacientes asignan una puntuación del 1-100, como queda recogido en el ANEXO II de este documento.

4.5. Análisis de los datos

Se llevará a cabo el procesamiento de los datos y el manejo estadístico de los mismos con el programa informático SPSS Statistics 28 para Windows. En todos los modelos estadísticos que se desarrollen el nivel de significancia se fijará en 0,05 ($\alpha < 0,05$ como nivel significativo).

En primer lugar, se analizará la estadística descriptiva de cada variable para así obtener distribución de frecuencias vía el test de Kolmogorov. Los intervalos de confianza se fijarán en el 95% para las variables cuantitativas. Las variables cuantitativas se expresarán utilizando la mediana como medida de centralidad junto con el rango intercuartílico (Q3-Q1) como medida de dispersión, en formato mediana [rango intercuartílico]. A no ser que se indique lo contrario, las variables cualitativas se expresarán como número de pacientes (o porcentaje del total).

En lo que respecta a la estadística inferencial, se tendrá en cuenta lo siguiente:

*Para cuantificar la asociación entre variables cuantitativas, si se demuestra que la distribución de la muestra es normal, análisis realizado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se usará el conocido test estadístico de la T-Student. En los casos de distribución no normal, los tests a utilizar serán U-Mann Whitney (para datos no pareados) o Wilcoxon (para pareados). En todos los casos, se considerará como significativo un valor de p bilateral inferior al 0.05. En el caso de datos ausentes, se cogerá la mediana con los otros valores recogidos de la misma variable.

*Las variables cualitativas se van a expresar como frecuencia absoluta y relativa. Utilizaremos el test de chi-cuadrado, corrigiendo por el contraste de continuidad de Yates o de Fisher en el análisis de las tablas de contingencia, según proceda en cada caso.

*En relación con el análisis de supervivencia, se describirán la SG y SLP mediante el método de estudio estadístico Kaplan-Meier, que permitirá el cálculo de la media y mediana de supervivencia y el cálculo a los 3 años, con los intervalos de confianza fijados en el 95%, y la representación gráfica de estos datos obtenidos. Se utilizará el contraste de Log-Rank para comparar la probabilidad de supervivencia atendiendo a diferentes variables.

4.6. Dificultades y limitaciones

*Cabe la posibilidad de que el tamaño muestral sea más reducido de lo esperable por los propios requisitos de inclusión de pacientes con SBRT. No obstante, se incluirán todos los posibles pacientes del departamento, siendo el tamaño muestral igual a 1000, lo que parece un número suficiente para llegar a conclusiones válidas. Dado que el estudio parte de planes de tratamiento previamente generados, optimizados y aprobados por diferentes profesionales competentes del departamento (con las barreras de seguridad interpuestas que esto significa), los posibles errores sistemáticos son despreciables y se minimizan los errores aleatorios, lo que garantiza la validez interna de los resultados. Por otra parte, otra complicación es que se haya planteado como un estudio unicéntrico, y no multicéntrico, limitado a las Áreas II y VIII de Salud de la Región de Murcia, lo que puede derivar en características basales de los pacientes que difieran ligeramente de pacientes referentes a otras áreas, cuestionando la extrapolación de

los resultados a la población general. No obstante, como desarrollo futuro del proyecto y proceso de validación externa de sus resultados, cabe su extensión a otros centros.

*Estudio retrospectivo. No obstante, se será muy riguroso con la obtención de los datos. En este sentido, favorablemente no hay muchas variables a rescatar que procedan de apartados de texto libre en informes, sino que la mayor parte de los datos son objetivos, medibles u obtenibles desde sistemas automáticos.

*Otras de las limitaciones encontradas en este estudio es que comparamos dos modalidades de tratamiento curativas específicas (SBRT vs RT externa no SBRT). En este sentido no se comparan todas las técnicas plausibles actualmente para tumores pulmonares (RT con protones, RT adaptativa online, RT FLASH o braquiterapia guiada por imagen), por lo que en sentido estricto los resultados arrojados en este estudio no se pueden extrapolar directamente a la población general, aunque sí sean representativos ya que las técnicas anteriormente citadas todavía están en fase de crecimiento y carecen de suficiente evidencia clínica.

*Limitaciones de las propias variables, como la falta de resolución o error de discretización de las escalas usadas en el cuestionario, índice de Karfnosky, o la propia variabilidad de los parámetros dosimétricos de los planes de tratamiento debido al sesgo o variaciones introducidas por la persona planificadora. Aun así, la mayoría de las variables son cuantitativas basadas en cálculos o medidas objetivas lo que ayuda a la reducción de este error.

*Dificultades en la escala temporal, pues los tratamientos pertenecientes a los grupos están separados en el tiempo: (2017-2021) para el conjunto de casos, y (2012-2016) para el de control. Se ha tratado de minimizar otros factores que podrían verse afectados por este gap, fijando las máquinas de tratamiento, el SP, protocolos departamentales de planificación y de QA para ambos períodos.

5 ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones generales

El tratamiento, el cumplimiento y la cesión de datos de carácter personal de todos los sujetos participantes en el estudio se llevará a cabo mediante la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos y el Real Decreto de 1720/2007 de desarrollo de la misma.

Asimismo, el estudio seguirá las Normas de la Buena Práctica Clínica, las bases de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica [42, 43], y la declaración de Helsinki donde se establecen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

El TFM dispone del Código de Investigación Responsable (COIR) de la Universidad

Miguel Hernández de Elche: TFM.MMC.JM.MMA.220227, como puede comprobarse en el ANEXO III.

Se solicitará la aprobación del protocolo por el comité ético del Hospital General Universitario Santa Lucía antes de iniciar cualquier actividad relacionada con el estudio. En este sentido, se solicitará al mismo comité, la exención de la obtención del consentimiento informado aplicable a este estudio y que se incluye en el ANEXO IV, exponiendo de forma razonada los motivos correspondientes.

Confidencialidad de los datos

Ni en el protocolo del estudio ni en el de recogida de datos habrá datos identificativos del paciente, ya que solamente los investigadores principales dispondrán de éstos a través de un sistema de codificación. Se proporcionará durante el periodo que dure el estudio información del control del mismo al comité, en especial si acontece o si se registra algún efecto adverso substancial y no se harán cambios en el protocolo sin contar con la autorización previa del comité.

Los pacientes se identificarán exclusivamente por el código alfa-numérico existente en la red departamental (número de historia de ARIA), y en ningún momento existirá la posibilidad de identificar al paciente con datos del estudio distintos a tal identificador.

Los documentos generados durante el estudio y la base de datos serán protegidos de usos no permitidos por personal ajeno al estudio mediante contraseñas y por lo tanto serán confidenciales y no informados a terceros.

6 PLAN DE TRABAJO

6.1. Cronograma del proyecto

En la Tabla 2 se establece el cronograma de las actividades de nuestro proyecto, comenzando con una reunión inicial de todos los investigadores asociados y personal no médico (como enfermería o representantes del comité de ética y gerencia para exponer los objetivos del estudio), y finalizando con la fase de presentación de resultados en congresos nacionales/internacionales y envío del manuscrito a revista para su publicación. El tiempo total estimado no sobrepasa el año. La recolección de datos comenzaría en septiembre de 2022.

Tabla 2. Cronograma de actividades del proyecto.

	Mes											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Reunión inicial	■											
Actualización del protocolo	■											
Obtención del COIR	■	■										
Autorización CEIm		■	■									
Recogida de datos				■	■	■	■					
Introducción en base de datos				■	■	■	■					
Verificación de los datos								■				
Análisis estadístico								■	■			
Interpretación de los resultados									■			
Redacción y publicación de artículos										■	■	■
Comunicación de resultados en congresos										■	■	■

COIR: Código de Investigación Responsable; CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

6.2. Recursos humanos y materiales disponibles

El personal implicado en cada una de las etapas de desarrollo se expone en la Tabla 3. Todos estos profesionales son licenciados sanitarios con amplia experiencia en la práctica asistencial del departamento y en el campo de la investigación. Como investigadores principales tendremos a un radiofísico hospitalario (autor de este trabajo) y a un radio-oncólogo, ambos facultativos especialistas de la unidad. Los roles desempeñados por estos investigadores conllevan acciones comunes como el desarrollo del protocolo, solicitud COIR, introducción en base de datos, verificación e interpretación de los resultados, redacción del manuscrito y comunicación de resultados en congresos, con una correcta colaboración interdisciplinar. Asimismo, habrá cargos diferenciados entre ambos investigadores principales: por un lado, la persona encargada de la recogida de variables categorizadas como de evaluación y de QA será el físico médico al tratar conocimientos físicos de la técnica, mientras que las demográficas, clínicas y de resultado, serán responsabilidad del médico. También habrá cabida

a personal facultativo no estatutario (personal de enfermería) para la recogida de cuestionarios. La fase de análisis estadístico de los datos requerirá de la contratación de una persona ayudante.

En cuanto a los recursos materiales disponibles para la realización del proyecto nos valdremos de los ordenadores existentes del servicio con conexión al SP Eclipse v16 vía el espacio de trabajo remoto Citrix, de las hojas de cálculo intermedias por desarrollar en Microsoft Excel y al software de análisis estadístico SPSS Statistics 28. También se necesitan equipos convenientemente calibrados de medida de dosis/fluencia para las verificaciones de los planes de tratamiento en acelerador lineal propios de un servicio moderno de Radiofísica Hospitalaria y Protección Radiológica (equipo de dosimetría portal, conjunto cámara de ionización y electrómetro, más matriz 3D/4D), como es el caso.

Tabla 3. Personal implicado en el proyecto.

ETAPA DE DESARROLLO	PERSONAL
Reunión inicial	IP, E, representantes CE y G
Actualización del protocolo	IP
Obtención del COIR	IP
Autorización CEIm	CE
Recogida de datos	IP + E
Introducción en base de datos	IP
Verificación de los datos	IP
Análisis estadístico	IP+PAC
Interpretación de los resultados	IP
Redacción y publicación de artículos	IP
Comunicación de resultados en congresos	IP

IP: Investigadores principales; E: enfermero; PAC: Personal Ayudante Contratado;

CE: Comité Ético; G: Gerencia del hospital

7. PRESUPUESTO

Partida de RRHH

El personal que participará en el proyecto pertenece a la plantilla de los departamentos

de Radiofísica Hospitalaria y Protección Radiológica y Oncología Radioterápica, del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, por lo que en este sentido no habrá gastos extra. No obstante, dado la escasez en los recursos humanos de ambos servicios por alta práctica asistencial y consecuente falta de tiempo invertido en proyectos, será necesario la contratación de un profesional ayudante a tiempo completo para el análisis estadístico de los resultados con software, implicando una partida económica de 2.500,00€ (2 meses). En su defecto si no es posible, se debería intentar cubrir el tiempo con prolongaciones de jornada debidamente remuneradas.

Partida de Bienes y Servicios

Se considera oportuno tasar el equipamiento metrológico necesario para la comprobación de la precisión dosimétrica y geométrica de la técnica con las verificaciones de planes de tratamiento de SBRT y actualización de los programas informáticos asociados. Conjuntamente software y hardware necesarios en los sistemas de medida suman aproximadamente un subtotal de 30.000,00 €. Además, se cree pertinente la contratación de un servicio de traducción del trabajo al idioma inglés, así como la contratación/renovación de la licencia para el software estadístico SPSS Statistics 28 (IBM) que asciende a 2.500,00€. En total, se tasa esta partida en 32.500,00 €.

Partida de difusión

Se prevé necesario la preparación de comunicaciones para un congreso nacional y otro internacional con las correspondientes inscripciones, vuelos, gastos por otros medios de transporte, dietas para la estancia en el mismo y posibles impresiones de póster. Además, es esperable la difusión en revistas de acceso abierto. Este subtotal asciende a 6.500,00 €.

Total

En conjunto, se estima un coste aproximado total de las partidas de 41.500,00 euros. Aplicando un 10% de costos indirectos o imprevistos, el importe sube a 48.650,00€ (Tabla 4).

Tabla 4. Presupuesto del proyecto.

Partida de RRHH	Cuantía (€)
Contratación de personal ayudante (2 meses)	2.500,00 €
Subtotal	2.500,00 €
Partida de Bienes y Servicios	
Software y hardware de equipamiento metrológico y análisis	30.000,00 €
Servicio de traducción	1.000,00 €

Renovación licencia SPSS	1.500,00€
Subtotal	32.500,00 €
Partida de Viajes, Dietas	
Inscripción a Congreso Nacional e Internacional para comunicación de resultados para dos investigadores del proyecto	2.500,00 €
Vuelos para dos investigadores	1.500,00 €
Transporte para dos investigadores	500,00€
Estancia para dos investigadores	2.000,00 €
Subtotal	6.500,00 €
Total partidas	41.500,00 €
Costes indirectos (10%)	4.150,00 €
TOTAL solicitado	45.650,00 €

8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS ESPERADOS

8.1. Justificación de la metodología

Este estudio representa un proyecto de investigación que puede ser muy útil a la hora de justificar e implementar de forma segura la técnica SBRT en diversos servicios de oncología radioterápica del país, pues intenta aportar evidencia científica objetiva sobre la práctica clínica propia de un servicio, pero que a grandes rasgos no difiere substancialmente de otros centros al seguirse recomendaciones nacionales e internacionales de reconocimiento dentro de la especialidad. Por lo tanto, la metodología escogida es tal que se adapta a la práctica local, optimizando recursos materiales y humanos existentes para conseguir los resultados esperables, pero que no escapa substancialmente de lo previsto en otros departamentos.

Dado el número elevado de pacientes diagnosticados y tratados de CP en esta área al año (no menos de 100) se optó por incluir en el estudio exclusivamente a pacientes que hayan sido tratados de lesiones pulmonares con CPNM. El uso de SBRT se espera correlacionar con una disminución en el número de pacientes no tratados.

8.2. Viabilidad del proyecto

En relación con la viabilidad y aplicabilidad del proyecto; tantos los recursos materiales como humanos anteriormente comentados no deben de ser un problema. Esto se debe a que los servicios hospitalarios implicados tienen suficiente experiencia y están preparados actualmente para administrar y verificar tratamientos con la precisión geométrica y dosimétrica exigida por la SBRT. Consecuentemente, los tiempos y gastos de comisionado, aprendizaje y

perfeccionamiento de la técnica son nulos.

Quizás, la dificultad en la planificación del estudio la encontraríamos en la posible falta de tiempo del personal debido a la alta carga asistencial, lo que podría mermar la implicación y calidad de las actividades llevadas a cabo por sus investigadores principales. Por este motivo, recomendamos que se celebren reuniones periódicas (bisemanales) para discutir y supervisar los avances o contratiempos que estén sucediendo en el proyecto.

8.3. Capacidad del proyecto de aportar información relevante

Después de años de entusiasmo inicial por la modalidad SBRT desde la comunidad científica, aún puede que queden varias preocupaciones a pesar de ser una técnica relativamente consolidada en territorio nacional e internacional. Una de ellas es asegurar el adecuado control tumoral a largo plazo que puede que no sea tan alto como se hizo saber inicialmente en comparación con técnicas convencionales no SBRT. Otra inquietud a resolver sería el mayor riesgo de toxicidad grave en pacientes tratados con SBRT de pulmón, particularmente en aquellos que sufren tumores centrales o ultracentrales.

En este sentido, este proyecto tiene la capacidad de poder llevar a la práctica nacional lo que por el momento limitados ensayos de fase 3 en el campo han puesto de manifiesto internacionalmente. Se esperan que los outcomes clínicos y parámetros dosimétricos y radiobiológicos analizados sean superiores si comparamos SBRT frente a RT convencional. Por lo tanto, si los resultados de este estudio son positivos y demuestran que la SBRT aplicada a tumores pulmonares es más efectiva en términos clínicos y técnicos que la RT convencional no SBRT, estará aportando información clínicamente relevante en el campo. Directamente esta investigación estaría demostrando que los beneficios de la SBRT aplicada a CPNM superan los riesgos potenciales de la técnica, evidenciando, con un número no despreciable de casos, una mejora en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, además de aumentar la eficacia y rentabilidad de los tratamientos al implicar tiempos de administración y de planificación menores sin ocasionar deterioro en las variables de QA del proceso. La introducción de la SBRT también se espera asociar a una reducción en el número de pacientes no tratados.

En definitiva, este trabajo ayudaría a la implementación segura y fiable de una RT de alta precisión y de alta calidad en centros nacionales SEFM gracias a la SBRT pulmonar, y marcando el camino para futuros estudios en otras localizaciones de SBRT.

En última instancia, añadir que este proyecto quedará adscrito a la línea estratégica nacional de cáncer y gerociencia dentro del bloque de Salud perteneciente a la Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Investigación (EECTI) publicada por el Ministerio de Ciencia e Innovación, 2021-2027 [44].

8.4. Recomendaciones para futuras investigaciones

Serían recomendables futuros estudios de investigación orientados a demostrar los beneficios de la SBRT a un nivel multicéntrico, así como extenderlo a otras localizaciones anatómicas, tales como hepáticas, vertebrales, renales o la propia irradiación acelerada de mama. Esto ayudaría aún más al advenimiento de regímenes hipofraccionados favorecidos por los avances técnicos.

9. CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO

Yo, Miguel Martínez Albaladejo, declaro mi implicación en cada una de las fases durante el desarrollo del proyecto, incluyendo la concepción y diseño del mismo, búsqueda y revisión bibliográfica, así como la redacción de la memoria, entre otras. El plan de trabajo ha sido elaborado a través de la experiencia e ideas adoptadas en el campo con un sustento teórico que he desarrollado a través de una búsqueda sistemática en la literatura sobre el tema planteado en el proyecto de investigación. Los apartados esbozados se adhieren a los contenidos y estructura requeridos en la asignatura.



"Nada en la vida debe ser temido, solamente comprendido. Ahora es el momento de comprender más para temer menos" (Maria Salomea Skłodowska-Curie).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer de Pulmón, American Cancer Society (ACS) [Internet]. [cited 18 March 2021]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/>
2. Cancer Today, Global Cancer Observatory (GCO)[Internet]. [cited 18 March 2021]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
3. US Cancer Statistics (USCS), The Official Federal Cancer Statistics [Internet]. [cited 18 March 2022]. Available from: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/Demographics/>
4. Las cifras del Cáncer en España en 2021, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) [Internet]. [updated 10 Jan 2022; cited 3 April 2022].
5. Cáncer de Pulmón: incidencia y factores de riesgo, Grupo Español de Cáncer en Pulmón (GECp) [Internet]. [cited 18 April 2022]. Disponible en: <https://www.gecp.org/cancer-de-pulmon-incidencia-y-factores-de-riesgo/>
6. Cáncer de pulmón, SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. [Internet]. [citado 18 abril 2022]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?showall=1>
7. Fernández Letón P, Baños Capilla C, Bea Gilabert J, Delgado Rodríguez JM, de Blas Piñol R, Martínez Ortega J et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT). Informe Sociedad Española de Física Médica (SEFM). *Rev Fis Med.* 2017 Dec 29; 18(2):77-14.
8. Consenso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica sobre el papel de la SBRT en pacientes oligometastásicos [Internet]. 2014 [updated 20 July 2017; cited 13 March 2022]. Available from: <https://seor.es/wp-content/uploads/CONSENSO-SBRT-SEOR.pdf>
9. Davis JN, Medbery C, Sharma S, Pablo J, Kimsey F, Perry D, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located early-stage non-small cell lung cancer or lung metastases from the RSSearch patient registry. *Radiation Oncology.* 2015; 10:11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0417-5>
10. Chen H, Loutie A. Stereotactic ablative radiotherapy and surgery: two gold standards for early-stage non-small-cell lung cancer? *Ann Transl Med.* 2015 June; 3 (9): 113-6. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/6519/7359>
11. Amini A, Yeh N, Gaspar LE, Kavanagh B, Karam SD. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer patients previously treated with conventional radiotherapy: a review. *Radiat Oncol.* 2014 Sep 19;9:210. Available from <https://doi.org/10.1186/1748-717x-9-210>.
12. Zelefsky MJ, Yamada Y, Greco C, Lis E, Schöder H, Stephanie Lobaugh. Phase 3 Multi-Center, Prospective, Randomized Trial Comparing Single-Dose 24 Gy Radiation

- Therapy to a 3-Fraction SBRT Regimen in the Treatment of Oligometastatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Jul 1; 110(3):672-79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.004>
13. Swaminath A, Wierzbicki M, Parpia S, Wright JR, Tsakiridis TK, Okawara GS et al. Canadian Phase III Randomized Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Versus Conventionally Hypofractionated Radiotherapy for Stage I, Medically Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer – Rationale and Protocol Design for the Ontario Clinical Oncology Group (OCOG)-LUSTRE Trial. *Clinical Lung Cancer.* 2017 Mar 1; 18 (2) 250-54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.08.002>
 14. Louie AV, van Werkhoven E, Chen H, Smit EF, Marinus AP, Widder J et al. Patient reported outcomes following stereotactic ablative radiotherapy or surgery for stage IA non-small-cell lung cancer: Results from the ROSEL multicenter randomized trial. *Radiother Oncol.* 2015 Oct; 117(1):44-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.08.011>
 15. Stereotactic ablative radiotherapy in operable stage I NSCLC patients: Long-term results of the expanded STARS clinical trial. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Balter P, McRae S, Berry DA et al. *Lancet Oncol.* 2021 Oct; 22(10):1448-1457. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00401-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00401-0)
 16. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010 Aug;37(8):4078-101.
 17. Maceira Rozas MC, Salvador Garrido N. Revisión de las indicaciones de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
 18. Jatoi I, Benson JR y Ian Kunkler. Hypothesis: can the abscopal effect explain the impact of adjuvant radiotherapy on breast cancer mortality? *NPJ/Breast cancer.* 2018; 4:8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41523-018-0061-y#citeas>
 19. Chen Y, Pan W, Gao P, Shi M, Wu T, Li N et al. Boosting the abscopal effect of radiotherapy: a smart antigen-capturing radiosensitizer to eradicate metastatic breast tumors. Comunicación en The Royal Society of Chemistry, 2020; Available from: <https://doi.org/10.1039/d0cc01080d>
 20. Reynders K, Illidge T, Siva S, Joe Y C y De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treatment Reviews Cancer Treat Rev.* 2015 Jun; 41(6): 503–510. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ctrv.2015.03.011>
 21. Vilches Pacheco M. Efecto celulares de la radiación. En: Brosed Serreta A, Guirado Llorente, D, editores. *Fundamentos de Física Médica, Volumen 8: Radiobiología y principios de Oncología.* Sociedad Española de Física Médica. Madrid. Editorial ADI; 2016. p. 139-203.

22. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988; 27: 131-46. Available from: <https://doi.org/10.3109/02841868809090333>
23. Wang JZ, Huang Z, Lo SS, Yuh WTC, Mayr NA. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high dose rate brachytherapy. *Sci Transl Med.* 2010 Jul 27; 2(39): 39-48. Available from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000864>
24. Park C, Papiez L, Zhang S, Story M, Timmerman RD. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 1; 70(3): 847-52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.059>
25. Kirkpatrick JP, Meyer JF, Marks LB. The linear quadratic method is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct; 18(4): 240-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.04.005>
26. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct; 18(4): 234-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.04.004>
27. Kirkpatrick JP, Brenner DJ, Orton CG. Point/Counterpoint. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Med Phys.* 2009 Aug; 36(8): 3381-4. Available from: <https://doi.org/10.1118/1.3157095>
28. Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner T, Combs S, Grosu A et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. International Commission on Radiation Units and Measurements; 2019.
29. García Romero A. Utilidades de los sistemas de planificación. Herramientas de imagen. Fusión. Análisis de distribuciones de dosis absorbida. En: Brosed Serreta A, Millán Cebrán E, editores. *Fundamentos de Física Médica, Volumen 4: Radioterapia externa II: Dosimetría clínica, algoritmos de cálculo, sistemas de planificación y control de calidad.* Sociedad Española de Física Médica. Madrid. Editorial ADI; 2016. p. 369-416.
30. Nahum A, Kutcher G. Biological evaluation of treatment plans. En: Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC, editors. *Handbook of radiotherapy physics.* United States of America. Taylor & Francis; 2007. p. 731-771.
31. Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys.* 1999a; 26: 1100.
32. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 June; 16(6):1623-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90972-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90972-3)
33. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose volume histograms. *Radiat Res. Suppl.* 1985; 8: S13-9.

34. Varian Medical System. Portal Dosimetry Reference Guide, Document ID=P1020797-001-A. United States of America; 2017.
35. Bonet Sancho JL. Soluciones PTW al control de calidad en radioterapia. PTW Dosimetría Iberia [Internet]. 2020 [cited 3 April 2022]. Available from: <https://docplayer.es/86813777-Soluciones-ptw-al-control-de-calidad-en-radioterapia-ptw-dosimetria-iberia-jose-luis-bonet-sancho.html>
36. Martens C, De Wagter C, De Neve W. The value of the PinPoint ion chamber for characterization of small field segments used in intensity-modulated radiotherapy. *Phys. Med Biol.* 2000 Sept; 45(9): 2519-30. Available from: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/9/306>
37. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distribution. *Med Phys.* 1998 May; 25(5): 1919-27. Available from: <https://doi.org/10.1118/1.598248>
38. Miften M , Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A et al. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218.
39. Kaplan E.L. and Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958; 53, 457-481.
40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45: 228-247.
41. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer.* 1996 Jun; 32A(7):1135-41.
42. López PP, Mena CR. Legislación vigente y Ética en Investigación Clínica/Law and Ethics in Clinical Research. *Revista Internacional de Ciencias Podológicas* 19. 2012; 6(2):81. Available from: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=17/09/2015-bd9cc264d4>
43. Boletín Oficial del Estado, Ley de Investigación Biomédica. L. N.º 14/2007 (3 julio 2007). Available from: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-12945-consolidado.pdf>
44. Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España EECTI (Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación) 2021-2027. Available from: <https://www.ciencia.gob.es/InfoGeneralPortal/documento/e8183a4d-3164-4f30-ac5f-d75f1ad55059>
45. QL Coordinator Quality of Life Unit, EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (Third Edition). Bruselas; 2001. Available from: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>

ANEXOS

ANEXO I: Hoja de recogida de datos:



CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Nombre del estudio	Efectividad de la Radioterapia Estereotáxica Extracraneal (SBRT) aplicada a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
Código	TFM.MMC.JM.MMA.220227
Centro de realización	Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena
Investigador principal	Miguel Martínez Albaladejo
Tiempo de realización	Septiembre 2022-Septiembre 2023

Código de identificación del paciente en el estudio	
Período de recogida de datos	

Sexo	1: Hombre 2: Mujer
Fecha de nacimiento	/ /
Edad	_ años
Etnia	1: Caucásica 2: Hispánica 3: Árabe 4: Otras
Hábitat	1: Rural 2: Semiurbano 3: Urbano 4: Metropolitano
Estado funcional	–
Etapa del cáncer	–
Volumen del PTV	_ml
Volumen de solapamiento PTV-OAR	_ml
Dosis prescrita	_Gy
V100%-PTV	_%Vol
V98%-PTV	_%Vol
D50%-PTV	_%Gy

D5%-PTV	_ %Gy
D0.1cc-PTV	_ %Gy
BED tumor (Gy)	_ Gy
EQD2 tumor (Gy)	_ Gy
Dosis media en corazón (Gy)	_ Gy
Dosis máxima en corazón (Gy)	_ Gy
Dosis media en pulmones (Gy)	_ Gy
Dosis máxima en árbol bronquial (Gy)	_ Gy
Dosis máxima en médula espinal (Gy)	_ Gy
Dosis máxima en esófago (Gy)	_ Gy
Dosis máxima en grandes vasos (Gy)	_ Gy
Tasa de dosis promedio entre todos los puntos de control	_ UM/min
Tiempo de tratamiento por sesión (min)	_ min
Tiempo de planificación (min)	_ min
Unidades de Monitor totales por plan	_ UM
Índice de modulación (cGy/UM)	_ cGy/UM
Aceptabilidad de isodosis por criterios departamentales	1: SÍ 2: NO
Tasa de puntos que pasan criterio QA-Gamma vía PD (%)	_ %
Tasa de puntos que pasan criterio QA-Gamma vía matriz (%)	_ %
Diferencia dosis puntual medida vs esperada (%)	_ % Dosis diferencia
Cuestionario EORTC QoL	_
Estimación de SG	_ % pacientes
Estimación de SLP	_ % pacientes
Índice de Karnofsky	_
Escala ECOG PS	_
Progresión local	1: SÍ 2: NO
Medida del control tumoral TCP	_ %
NTCP corazón	_ %
NTCP médula espinal	_ %
NTCP pulmones	_ %
NTCP grandes vasos	_ %

ANEXO II: Módulo de pulmón QLQ-LC13 del cuestionario de calidad de vida QLQ-C30 (v3.0):

Síntomas/Escala Items	Escala*	Nº Items	Rango Item [#]	QLQ-LC13 Número Items	†
Disnea	LCDY	3	3	3,4,5	X
Tos	LCCO	1	3	1	
Hemoptisis	LCHA	1	3	2	
Dolor de boca	LCSM	1	3	6	
Disfagia	LCDS	1	3	7	
Neuropatía periférica	LCPN	1	3	8	
Alopecia	LCHR	1	3	9	
Dolor en pecho	LCPC	1	3	10	
Dolor en brazos u hombros	LCPA	1	3	11	
Dolor en otras partes	LCPO	1	3	12	

*Para las definiciones matemáticas de las escalas véase [45]: EORTC QLQ-C30 Scoring Manual.

#Rango del ítem es la diferencia entre máximo y mínimo.

†La escala de disnea solo debe usarse si se han respondido los tres ítems.

ANEXO III: Autorización Código de Investigación Responsable (COIR):



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 27 de febrero del 2022

Nombre del tutor/a	Javier Muriel
Nombre del alumno/a	Miguel Martínez Albaladejo
Tipo de actividad	2. Diseño de un estudio observacional: En este supuesto el alumno propone el diseño de un estudio que no se realiza. Tampoco accede a historias clínicas ni datos personales de ningún tipo
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Efecto que produce la SBRT (Radioterapia Estereotáxica Extracraneal) pulmonar en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón y metástasis pulmonares sobre la calidad de los tratamientos radioterápicos.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220227105027
Código de Investigación Responsable	TFM.MMC.JM.MMA.220227
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Efecto que produce la SBRT (Radioterapia Estereotáxica Extracraneal) pulmonar en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón y metástasis pulmonares sobre la calidad de los tratamientos radioterápicos.** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la

Página 1 de 2

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

ANEXO IV: Solicitud de exención del consentimiento informado:



ANEXO V
SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio de Referencia:

Título: «**Título**»

Código de protocolo: «**Código**» (si aplica)

Promotor: «**Promotor**» (si aplica)

Investigador Principal: «**Investigador**»

Investigadores colaboradores: «**Investigadores_colab**» (si aplica)

Servicio de: «**Servicio**»

Centro: (Hospital, Universidad, CS,...).

D..... (Nombre y Apellidos del investigador) con domicilio en.....
....., teléfono:.....,
Fax:....., Correo electrónico:

EXPONE:

Que desea llevar a cabo el proyecto de investigación referenciado en el encabezamiento utilizando datos de pacientes de registros clínicos.

A continuación se exponen las opciones más frecuentes para seleccionar por el investigador. (Borrar la opción que NO proceda o incluir una nueva justificada).

OPCIÓN 1

Que el estudio va a realizarse utilizando una base de datos existente en la Unidad/Servicio de, que **NO** contiene datos de carácter personal que permita identificar a los pacientes.

OPCIÓN 2

Que el diseño del estudio no implica riesgos para los participantes.

Que es un estudio retrospectivo y abarca un periodo de años (20_ _ a 20_ _) y resulta prácticamente imposible recoger los consentimientos informados de todos los sujetos del estudio; por lo que el requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del estudio.

Breve explicación que personalice la exención del CI:

Que adjunta una Declaración de cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de datos de datos de carácter personal.

SOLICITA:

La exención de solicitar el consentimiento informado a los pacientes incluidos en este estudio para la realización del proyecto de investigación.

En Murcia, a..... de de 202__.

Fdo.: D./Dña. «**Nombre y apellidos**»
Investigador/a Principal