

# Efectividad, seguridad y estimación de costes del sistema de radiocirugía Cyberknife

---

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) ITC01/2005  
Área de Investigación y Estudios Sanitarios



### **Coordinación técnica del informe**

Elena Andradás Aragonés

### **Elaboración**

Nieves Calcerrada Díaz-Santos

Ramón Sabés Figuera

### **Revisión externa**

Dr. Pedro Fernández Letón

Servicio de Radiofísica (Hospital 12 de Octubre)

Dr. Antonio Serrada Hierro

Servicio de Radiofísica (Hospital Universitario La Paz)

Dr. Luis Núñez Martín

Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica  
(Hospital Universitario Puerta de Hierro)

Dr. Jose Pérez Regadera

Servicio de Oncología Radioterapia (Hospital 12 de Octubre)

Dr. Rafael Martínez Fernández

Servicio de Ordenación Asistencial (SERMAS)

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

### **La Agencia Laín Entralgo agradece a los revisores externos sus aportaciones y colaboración desinteresada.**

Las conclusiones de este trabajo reflejan exclusivamente la opinión de los autores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos.

### **Para citar**

Calcerrada N., Sabés R. Efectividad, seguridad y estimación de costes del sistema de radio cirugía Cyberknife. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; Noviembre 2005. IT01/2005

Información adicional en:

[www.madrid.org](http://www.madrid.org)

Depósito Legal: M-21648-2006

ISBN: 84-451-2864-7

© Copyright Agencia Laín Entralgo, 2005

Diseño, maquetación e impresión: [www.cege.es](http://www.cege.es)

<b>Resumen</b> .....	<b>5</b>
<b>Summary</b> .....	<b>6</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>7</b>
Concepto de radiocirugía	7
Evolución de la Radiocirugía	7
Fundamento	8
Etapas en el procedimiento de Radiocirugía	9
Sistemas de radiocirugía estereotáxica (SRS)	11
El Sistema Cyberknife	12
Sistemas de Radiocirugía Estereotáxica en la Comunidad de Madrid	16
<b>Objetivos</b> .....	<b>18</b>
Objetivos generales	18
<b>Metodología</b> .....	<b>19</b>
Búsqueda bibliográfica	19
Lectura crítica de los estudios seleccionados.	
Nivel de evidencia científica	20
<b>Análisis de la evidencia sobre efectividad y seguridad</b> .....	<b>21</b>
Resultados de la búsqueda	21
Indicaciones del Sistema de Radiocirugía Cyberknife	22
Efectividad del sistema Cyberknife	24
Seguridad del sistema Cyberknife	30
<b>Aspectos económicos del cyberknife</b> .....	<b>33</b>
Revisión de la evidencia económica existente	33
Cálculo del hipotético coste por paciente tratado en el Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid	33
Instalación de un dispositivo Cyberknife en el Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid	37
<b>Discusión</b> .....	<b>38</b>
Discusión de la Metodología del Informe	38
Discusión de los Resultados del Cyberknife	38
<b>Conclusiones</b> .....	<b>42</b>
<b>Anexo 1. Características Técnicas de los Sistemas de Radiocirugía</b> .....	<b>44</b>
<b>Anexo 2. Niveles de evidencia científica según la clasificación de SIGN</b> .....	<b>45</b>

<b>Anexo 3. Checklist para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas .....</b>	<b>46</b>
<b>Anexo 4. Checklist para evaluar la calidad metodológica de los estudios .....</b>	<b>47</b>
<b>Anexo 5. Estudios excluidos .....</b>	<b>48</b>
<b>Anexo 6. Escalas de Calidad de vida en el paciente oncológico .....</b>	<b>49</b>
Escala de Karnofsky .....	49
Ecog Performance Status .....	49
<b>Anexo 7. Tablas de evidencia científica (Estudios incluidos) .....</b>	<b>50</b>
<b>Abreviaturas y glosario de términos .....</b>	<b>68</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>69</b>

## Resumen

**Título:** Efectividad, seguridad y estimación de coste del sistema de radiocirugía Cyberknife

**Autores:** Nieves Calcerrada Díaz-Santos y Ramón Sabés Figuera

**Agencia:** UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

**Persona de contacto:** Elena Andradas

**Fecha:** Octubre 2005

**Idioma:** Español

**Tipo de publicación:** Revisión sistemática

**Páginas:** 72

**Referencias:** 40

**Tipo de tecnología:** Técnica terapeutica radiológica

**Palabras clave:** Cirugía estereotáxica, Cyberknife, costes

**Objetivos:** Evaluar la eficacia, efectividad, seguridad y costes del sistema de radiocirugía Cyberknife. Cyberknife es un nuevo modelo de sistema de radiocirugía sin marco estereotáxico. El sistema consiste en un acelerador lineal montado sobre un brazo robótico y dos cámaras de rayos x instaladas en el techo de la sala de tratamiento y acopladas a detectores de imágenes digitales para tratar lesiones intra y extra craneales.

**Metodología:** Se ha llevado a cabo una revisión sistemática a partir de una búsqueda exhaustiva de la literatura biomédica en Medline, Embase, Pascal Biomed, CINAHL, Cancerlit e informes de evaluación de tecnologías sanitarias en relación con los sistemas de radiocirugía estereotáxica. La búsqueda se realizó en febrero de 2005. Se llevó a cabo una lectura crítica de toda la literatura seleccionada y una extracción de los datos más importantes así como una síntesis de la evidencia. Se estima el coste por paciente tratado según el número de pacientes tratados en un año.

**Resultados:** Se identificaron 4 informes en relación con la eficacia de los sistemas de radiocirugía, un informe breve de Cyberknife y 16 estudios clínicos. La mayoría de los estudios tienen un diseño retrospectivo o son series de casos sin grupo de comparación. 2 publicaciones incluyen ensayos en fase I. El coste del equipo básico de Cyberknife es de 3.300.000 €. Los costes de instalación oscilan entre 400.000-600.000 € y el coste por paciente en un escenario de 300 pacientes tratados al año es aproximadamente de 3.000 €.

**Conclusiones:** La calidad de los estudios publicados no permiten evaluar de manera definitiva la eficacia ni la seguridad del sistema de radiocirugía Cyberknife para lesiones intra y extracraniales. Cyberknife es considerado como una opción para el tratamiento de tumores inoperables o lesiones próximas a estructuras críticas que no pueden ser abordados por otros sistemas de radiocirugía estereotáxica. Los costes fijos de este sistema de radiocirugía (equipo, instalación y mantenimiento) son más caros que en los sistemas de radiocirugía convencionales. La estimación del coste por paciente depende por tanto directamente del escenario de pacientes tratados anualmente.

**Revisión externa:** Sí.

## Summary

**Title:** Effectiveness, safety and cost estimation of Cyberknife Radiosurgery System

**Authors:** Nieves Calcerrada Díaz-Santos y Ramón Sabés Figuera

**HTA Agency:** UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias UETS. Agencia Laín Entralgo)

**Contact person:** Elena Andradas

**Date:** October 2005

**Language:** Spanish

**Publication type:** Systematic review

**Pages:** 72

**References:** 40

**Technology type:** Técnica terapeutica radiológica

**Key words:** Stereotactic Radiosurgery, Cyberknife, cost

**Objectives:** To assess the efficacy, safety and costs of the CyberKnife Radiosurgery System (CRS). The CyberKnife provides a new technique for performing frameless stereotactic irradiation. System consist of a lightweight linear accelerator mounted on a computer-controlled robotic arm and two ceiling-mounted diagnostic x-ray cameras for real time digital imaging for treat intracranial and extra-cranial lesions. The robotic arm sends multiple beams of high-dose radiation directly to the lesion site.

**Methods:** A systematic review was performed including a literature search in Medline, Embase, Pascal Biomed, CINAHL and Cancerlit and HTA reports on Stereotactic Radiosurgery System (SRS). Search was conducted in February 2005. Scenario for cost estimation includes 150 patients/year and 50% of tumors have extracranial location.

**Results:** Four reports on the efficacy of SRS , one brief report on Cyberknife and 16 clinical studies were identified . Most of studies had retrospective design or case series without a comparison group; 2 publications include phase I trials. CRS basic equipment cost is 3,300,000 €. Installation costs are 400,000 € -600,000 €. Cost by patient treated in our setting is 5,267-5,321 €. Cost by patient for a scenario with 300 patients/year will be approximately 3,000 €.

**Conclusions:** Quality of published studies precludes any definitive assessment on efficacy and safety of CRS for intracranial and extracranial lesions. CyberKnife is considered as an option for treatment in inoperable tumors or tumors which are unreachable by other stereotactic systems. Fixed costs of CRS (equipment, installation and maintenance) are more expensive than conventional SRS. Cost estimation by patient/year will depend on the annually patients treated scenarios.

**External review:** Yes.

## Introducción

### Concepto de radiocirugía

El término “Radiocirugía” estrictamente hablando, fue introducido por el neurocirujano sueco Lars Leksell en 1951, para describir el procedimiento terapéutico utilizado para irradiar en una sola sesión, lesiones intracraneales de reducidas dimensiones, mediante pequeños haces convergentes de radiaciones ionizantes. Esta irradiación es realizada mediante el uso de procedimientos estereotáxicos de localización de las lesiones y de fijación del cráneo, los cuales son generalmente invasivos al requerir la utilización de pinchos o punzones que se fijan a la tabla craneal<sup>1</sup>.

La radiocirugía (RC) en la actualidad debe ser considerada una técnica radioterápica (RD 1566/1998 Criterios de Calidad en Radioterapia). Por una parte utiliza haces de radiaciones ionizantes, que pueden proceder de equipos comunes a la radioterapia o de generadores específicamente desarrollados para esta aplicación craneal concreta (Gamma Knife), y por otra persigue el mismo objetivo de conseguir el máximo rendimiento terapéutico, entendido este como la relación entre la probabilidad de control de la lesión y la de la complicación de los tejidos normales, lo que es logrado dirigiendo los haces de radiación de forma selectiva a las regiones a tratar, evitando irradiar al máximo los tejidos sanos adyacentes.

El desarrollo de la Radiocirugía, como consecuencia de ver ampliado su campo de aplicación a lesiones diferentes de las inicialmente abordadas (lesiones benignas), ha dado lugar a incorporar estrategias de tratamiento propias de la radioterapia<sup>2</sup>, tal como es la aplicación de los tratamientos de forma fraccionada, de manera que la dosis de radiación es distribuida en varias sesiones. Esta variante técnica de la Radiocirugía es conocida como Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (RTEF), y no suele diferir más que en el ya mencionado fraccionamiento, en la utilización de dispositivos específicos de localización y posicionamiento reposicionables, también de alta precisión, de manera que pueden ser utilizados en las diferentes sesiones de que consta el tratamiento, y en que las lesiones pueden estar localizadas también extracranealmente.

La radiocirugía es un procedimiento multidisciplinario complejo, en el que participan de forma directa especialistas en oncología radioterápica, radiología, física médica y cirugía, siendo además precisa la participación de técnicos superiores especialistas en radioterapia y personal de enfermería, integrantes de los diferentes departamentos hospitalarios que colaboran en cualquiera de las diferentes fases del proceso radioquirúrgico (diagnóstico y terapéutico). Adicionalmente también hay que contar en ciertas ocasiones con la asistencia del anestesista.

### Evolución de la Radiocirugía

El origen de la radiocirugía se debe, además de al neurocirujano sueco Lars Leksell, al radiobiólogo y radiofísico Börje Larsson y al grupo de trabajo que buscaban un sistema mínimamente invasivo y de baja morbilidad, para poder tratar algunas patologías funcionales y orgánicas intracerebrales. En sus comienzos, la radiocirugía era aplicada en el tratamiento de enfermedades funcionales, enfermedad de Parkinson, dolor y trastornos obsesivos-compulsivos. Posteriormente, se amplía su aplicación en tumores y malformaciones arteriovenosas cerebrales<sup>3</sup>.

Los generadores de radiación utilizados han sido variados, habiéndose desechado algunos inicialmente utilizados, como RX del rango del ortovoltage o incluso electrones. Posteriormente se utiliza un ciclotrón para generar haces de protones aplicando el mismo principio geométrico de

haces convergentes propuesto por Leksell para rayos X en el tratamiento de tumores intracerebrales y en la década de los 50 se inicia la Radiocirugía con partículas generadas en ciclotrones<sup>3</sup>.

En 1967 Leksell completa el desarrollo y construcción del primer equipo dedicado exclusivamente para Radiocirugía cerebral, el “Gamma-Knife”. Este equipo contenía 170 pequeñas fuentes de Cobalto, colimadas de tal forma que permitía dirigir su radiación hacia un punto central en el espacio. Posteriormente se han desarrollado nuevas generaciones de Gammaknife con mayor número de fuentes de cobalto<sup>3</sup>.

En la década de los 80 se incorpora el acelerador lineal como fuente de energía y se inicia la Radiocirugía con Acelerador Lineal (LINAC) utilizando haces de RX del rango del megavoltage. En 1992 J. Loeffler instala el primer Acelerador Lineal construido comercialmente para uso exclusivo en Radiocirugía en el Joint Center for Radiation Therapy en Boston. Este mismo grupo inicia el desarrollo de la radioterapia estereotáxica fraccionada, que combina la precisión de la radiocirugía con los conceptos radiobiológicos que fundamentan la radioterapia convencional. En la década de los 90 se comienza a utilizar la radiocirugía con acelerador lineal para algunos tumores extracraneales<sup>3</sup>.

En el año 1994 se instala para uso clínico en el Stanford University Medical Center el primer modelo prototipo del CyberKnife®, acelerador lineal montado en un brazo robótico. En el año 2001 se distribuye una nueva generación de Cyberknife que incorpora el software dinámico Dynamic Tracking Software, para procesamiento de imágenes. En este mismo año es aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de USA el tratamiento de radiocirugía con CyberKnife para las lesiones en cualquier parte del cuerpo que requieran radiación. En el año 2002 es aprobado en Europa por la Comunidad Europea (CE) para aplicar radiocirugía en lesiones intracraneales y extracraneales que precisen radiación<sup>4</sup>.

Los nuevos recursos tecnológicos en Radiocirugía pretenden conseguir aumentar la eficacia y seguridad en el control local de los tumores, en el control de las enfermedades vasculares como malformaciones arteriovenosas y en el control de las enfermedades funcionales como la neuralgia del trigémino o epilepsia entre otras.

## Fundamento

El objetivo de la Radiocirugía es producir la destrucción de poblaciones celulares para detener el crecimiento o reducir el volumen de un tumor benigno o maligno, provocar cambios tisulares que conduzcan a la oclusión de los vasos en las malformaciones arteriovenosas y/o a la disminución de una alteración funcional determinada.

En la radiocirugía se administra una dosis de radiación mediante la emisión de múltiples haces pequeños no coplanares, dirigidos desde diferentes puntos o arcos de tratamiento, de forma que hagan intersección en la posición exacta del volumen blanco y minimizar la dosis fuera del volumen a tratar<sup>2</sup>.

Las fuentes de radiación que utiliza son bien *fotones* en forma de rayos gamma (Gammaknife) o en forma de rayos X, producidos en un acelerador lineal (LINAC) o bien partículas pesadas, *protones*, producidas en un ciclotrón.

En el caso de utilizar fotones, los primeros centímetros de tejido en el área de entrada del haz de radiación, se denomina Zona de Acumulación y en ella la dosis absorbida aumenta hasta alcan-



zar la dosis máxima ( $D_{max}$ ), a partir de este punto la dosis absorbida en el tejido disminuye de forma exponencial.

En el caso de utilizar protones, la deposición de energía máxima se produce a una profundidad determinada, no existiendo irradiación mas allá del pico de dosis máxima.

### **Etapas en el procedimiento de Radiocirugía**

Independientemente de la fuente de irradiación utilizada, la metodología radioquirúrgica es muy similar y básicamente se ajusta al proceder radioterápico.

Debido a la multiplicidad de tareas y el gran número de profesionales intervinientes, es de extrema importancia el establecimiento de un riguroso plan de organización de las actuaciones, al objeto de minimizar las improvisaciones, pérdidas de tiempo y errores que pueden darse como consecuencia de la complejidad del procedimiento. No establecer un tal procedimiento o no seguirlo, conduce en el mejor de los casos a una reducción significativa del rendimiento de los recursos y a un aumento sustancial en el riesgo de cometer errores.

Las funciones del personal interviniente en las diferentes fases del procedimiento, en lo que se refiere a las tareas radioterápicas, están reguladas por el Real Decreto mencionado, RD 1566/1998.

#### *Establecimiento del sistema de coordenadas*

La localización espacial de la lesión y de las estructuras cerebrales se consigue ajustando de forma rígida e inamovible durante todo el proceso, un marco o anillo estereotáxico, similar a los utilizados en las intervenciones de neurocirugía. El marco constituye en sí mismo el sistema de coordenadas estereotáxicas al que se referirán los estudios de imagen y el posicionamiento del paciente en el tratamiento. Adicionalmente, este marco constituye la base del procedimiento de sujeción e inmovilización en el momento del tratamiento.

Dependiendo de la modalidad radioquirúrgica, sea esta de sesión única o fraccionada, el marco es sujetado mediante pinchos a la tabla craneal o bien son utilizados procedimientos no invasivos.

La referenciación y fijación mediante pinchos requiere un procedimiento anestésico en la zona de inserción de los punzones. La colocación del marco estereotáxico es realizada por el neurocirujano encargado del caso.

La referenciación y fijación mediante sistemas no invasivos, utilizan máscaras termoplásticas, sistemas inmovilizadores mediante huellas dentarias, sujeciones occipitales, acoplamientos nasales, auriculares, etc.

En localizaciones extracraneales, los sistemas de referenciación y fijación son no invasivos, habiéndose desarrollado diferentes procedimientos para evitar en lo posible, los movimientos originados por los movimientos fisiológicos como la respiración, los cuales pueden alterar la posición del volumen a irradiar durante el tiempo que dura el tratamiento.

#### *Adquisición de las imágenes diagnósticas para la planificación dosimétrica*

La delimitación del volumen a tratar y de los órganos críticos o de riesgo a preservar, se realiza mediante el uso de imágenes diagnósticas de diferentes modalidades. La modalidad fundamental es la Tomografía Computarizada (TC), cuyos datos proporcionan la base del cálculo dosimétrico.

Otras técnicas diagnósticas como la angiografía por RX, la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones, etc., constituyen ayudas para la mejor definición y discriminación de las lesiones y los órganos críticos.

La correlación entre unas imágenes y otras es realizada mediante técnicas de fusión (en el caso de imágenes topográficas), o de simple correlación mediante marcas fiduciaras, como en el caso de los estudios de angiografía por RX.

### *Planificación del tratamiento*

La planificación del tratamiento consiste en el cálculo de las distribuciones de dosis que se producen en el volumen tridimensional definido por las imágenes diagnósticas procedentes de los estudios descritos en el apartado anterior, como consecuencia de la aplicación de algoritmos físicos de cálculo que den cuenta de la interacción de la radiación con la materia definida por estas imágenes, tanto geoméricamente como estructuralmente (tomando en cuenta las diferentes densidades y composición atómica de los tejidos).

Dentro de esta fase, es de primera importancia la delimitación y dibujo, lo más preciso posible, del volumen de la lesión y de los órganos críticos, lo cual debe ser realizado por personal experto como son los neurorradiólogos o radiólogos en coordinación con los radioterapeutas y neurocirujanos.

De acuerdo a las características de la lesión, son establecidas las condiciones del tratamiento o prescripción dosimétrico-volumétrica, especificando los niveles de las dosis que deben de llegar a los volúmenes a irradiar y los correspondientes a los órganos o regiones críticas. Esta tarea, debe ser realizada por el oncólogo radioterapeuta.

Según estas condiciones, la técnica de tratamiento es estudiada por el especialista en Radiofísica, el cual busca las mejores opciones que cumplen o se aproximan a la prescripción, las cuales son discutidas con el oncólogo radioterapeuta, en caso de que sea imposible su consecución, al objeto de buscar la mejor solución.

La técnica de tratamiento es el resultado del cálculo realizado en potentes computadores, mediante softwares adecuados que permiten trabajar visualmente con las imágenes y obtener los datos necesarios para el cálculo dosimétrico. Los resultados vienen referidos al sistema de referenciación (marco estereotáxico) utilizado, de forma que puedan ser trasladados y ejecutados en el tratamiento propiamente dicho.

### *Tratamiento*

De forma previa al tratamiento, se han de realizar las operaciones de control de calidad definidas en el procedimiento, tareas que comprenden la verificación de las condiciones geométricas, mecánicas y dosimétricas que deben de satisfacer el acelerador o equipo generador utilizado.

Definida la técnica del tratamiento en la planificación, son transferidas a la unidad de tratamiento sus características, al objeto de ser cargadas y revisadas en la misma.

Una vez realizadas todas las comprobaciones contenidas en el protocolo de control de calidad del procedimiento, el paciente es colocado en la mesa de la unidad de tratamiento, procediendo a ajustar y fijar su posición respecto al sistema de coordenadas de la máquina, que está correlacionado con el del paciente mediante el marco estereotáxico.

La administración del tratamiento es ejecutada manteniendo una estricta vigilancia sobre el desarrollo del mismo, en atención principalmente a la fijación de la cabeza del paciente, la cual puede ser motivo de complicaciones por aspiración en caso de vómitos inesperados.

### Sistemas de radiocirugía estereotáxica (SRS)

Los sistemas de radiocirugía utilizan principalmente dos tipos de radiación: partículas (protones) y fotones (gamma y rayos X).

#### *SRS con fuente fija y paciente inmóvil: Gamma Knife (GK)*

La radiación se emite desde un conjunto de fuentes de Cobalto 60 situándose el paciente con un marco estereotáxico fijo a la cabeza que permanece inmóvil en la mesa de tratamiento durante la administración del mismo<sup>5</sup>.

La característica principal que distingue al Gammaknife de otros Sistemas de Radiocirugía es su alto número de fuentes de radiación. Las versiones actuales del GK contienen 201 fuentes de radiación de cobalto 60 que emiten *radiación gamma*. Las fuentes están colocadas en una hemisfera de acero inoxidable con una puerta de entrada para el paciente y una vía de acceso para reemplazar las fuentes de cobalto. Las fuentes de radiación se alinean de manera que los haces hacen intersección en un único punto, denominado isocentro. El marco estereotáxico se encuentra rígidamente fijo a la mesa de tratamiento, de manera que cuando la mesa avanza dentro del GK, la localización del punto diana dentro de la cabeza coincide con el isocentro del sistema.

El Gammaknife es un instrumento dedicado casi exclusivamente a intervenciones en estructuras cerebrales o en estructuras contiguas al cerebro<sup>5</sup>.

#### *SRS con fuente móvil y paciente móvil: Aceleradores lineales*

Un flujo de electrones acelerados en un campo eléctrico variable de alta energía, son proyectados sobre un blanco produciéndose un haz de rayos X (radiación de frenado), cuya energía depende de la intensidad del campo. En RC la energía de referencia es 6 MV.

La radiación en el acelerador lineal es emitida en un haz que, tras la adecuada colimación, es dirigida hacia el volumen blanco. El isocentro del acelerador es situado en un punto del volumen blanco. El brazo del acelerador rota sobre el paciente y produce un arco de radiación seguido de una rotación de la mesa de tratamiento en el plano horizontal, en una secuencia que se repite sucesivamente, de manera que se producen múltiples arcos de radiación que no pasan por el mismo plano pero convergen sobre el volumen blanco<sup>1</sup>.

Los movimientos simultáneos del brazo y de la mesa de tratamiento permite que la radiación desde numerosas puertas de entrada consiga una dosis de radiación adecuada en el volumen blanco y unas dosis en los tejidos que rodean a este muy pequeña, consiguiendo un alto gradiente de dosis fuera del volumen blanco.

Se utilizan dos tipos de aceleradores lineales en SRS, el **acelerador adaptado o modificado** que requiere de accesorios especiales agregados para el uso compartido entre la radioterapia convencional y SRS y el **acelerador dedicado**, reservado exclusivamente para SRS<sup>5</sup>.

Los aceleradores lineales adaptados precisan de una serie de accesorios, fundamentalmente en lo referente a colimación y al sistema de fijación de la cabeza del paciente en el isocentro.

Existen hoy en día múltiples sistemas de planificación computarizada para su utilización en aceleradores lineales. Estos sistemas tienen en cuenta la multiplicidad de factores que se pueden utilizar para irradiar volúmenes irregulares: la planificación se puede hacer no sólo por suma de esferas de tratamiento, sino también con infinitas combinaciones de los arcos de giro, longitud del arco, dosis de cada arco, combinación de colimadores. La planificación para el acelerador lineal es así muy versátil y fácil de adaptar a cualquier volumen.

La última generación de aceleradores lineales incorpora colimadores de forma variable “micro multileaf” (colimadores multilamina) que permiten adaptar la dosis de radiación a la morfología irregular de la lesión (conformación del tratamiento). Con estos colimadores se puede crear cualquier forma de haz, para adaptarse al perfil de la lesión desde cada una de las puertas de entrada. Esta variación del perfil del haz a lo largo de múltiples puertas de entrada permite hacer la radiocirugía conformada dinámica, en la que en cada punto de giro del “gantry” se administra la radiación con una forma ajustada y con una energía que puede ir variando. De esta forma, se consigue dar la dosis necesaria al volumen diana y la menor dosis posible a las estructuras adyacentes.

Con el acelerador lineal se pueden utilizar guías estereotáxicas reposicionables, que permiten con una sola planificación, administrar la dosis necesaria en múltiples sesiones<sup>1</sup>.

#### *SRS con fuente fija y paciente móvil: Ciclotrón*

Es un tipo de radioterapia de alta precisión basado en la emisión de partículas pesadas, positivamente cargadas, protones.

Un ciclotrón combina un campo magnético axial producido por los imanes y un campo eléctrico de alta frecuencia, radial, que se alterna entre dos estructuras semicirculares llamadas “dees”. Los haces son obtenidos ionizando átomos de hidrógeno y acelerando los protones en el campo eléctrico producido entre los dos “dees”. Una vez que se alcance la energía deseada, los protones se modulan y se emiten como rayos. Varios modelos del ciclotrón se utilizan en SRS. Un marco circular de metal se une a la cabeza del paciente (con anestesia local). El instrumento es inmóvil, y el paciente rota alrededor de un punto exacto del blanco<sup>5</sup>.

Son aparatos muy caros y complejos en su manejo, por lo que solamente existen muy pocos equipos en el mundo<sup>2</sup>.

### **El Sistema Cyberknife**

El sistema **CyberKnife** es un nuevo modelo de Sistema de Radiocirugía, sin marco estereotáxico, que incorpora los avances en tecnología robótica y en procesamiento de imágenes computarizada para realizar radiocirugía guiada por imagen<sup>6,7,8,9</sup>.

El sistema Cyberknife ha sido diseñado para aumentar la precisión en lesiones localizadas a nivel intracraneal como extracraneal aplicando Radiocirugía o Radioterapia estereotáxica, utilizando como fuente rayos X producidos en un acelerador lineal.

La configuración actual del Sistema Cyberknife incluye: un acelerador lineal ligero (130 Kg) de 6 MV montado en un brazo robótico para administrar el tratamiento, 2 tubos de radiodiagnóstico instalados en el techo de la sala de tratamiento y acopladas a detectores de imágenes digitales colocados ortogonalmente con respecto al paciente, que guían el tratamiento en tiempo real y

una mesa de tratamiento con control a distancia que se mueve entorno a 5 ejes para ajustar la posición del paciente<sup>10</sup>. (Ver figura 1).

Figura 1. Sistema de Radiocirugía Cyberknife



El brazo robótico es controlado por ordenador y tiene 6 grados de libertad, posicionando al LINAC sobre el paciente en más de 100 posiciones. Los tubos de radiodiagnóstico acoplados a los detectores de imágenes de rayos x determinan la posición del acelerador lineal sin la necesidad de marco estereotáxico. Para la localización de la lesión utiliza como sistema de referencia puntos radiográficos internos como la estructura ósea o marcadores radio-opacos implantados cerca de la lesión.

El sistema Cyberknife dispone de un potente software de trazado dinámico, Dynamic Tracking Software, (DTS) para procesamiento de imágenes que identifica y mide el volumen a tratar, comunicando estas medidas al brazo robótico que dirige al LINAC. La tecnología de procesamiento de imágenes que guía el tratamiento controla que la posición del paciente sea correcta y realiza el tratamiento del volumen blanco con gran precisión.

La precisión del sistema en el tratamiento de lesiones cerebrales es de  $1.1 \pm 0.3 \text{ mm}$ <sup>11</sup> y de  $1.8-2.5 \text{ mm}$  en tumores extracraniales, en los que su posición se afecta por los movimientos respiratorios, minimizando la exposición del tejido normal circundante<sup>12</sup>. Administra múltiples haces de irradiación *no isocéntricos ni coplanares*; existen 12 colimadores disponibles entre 5 mm y 60 mm<sup>10</sup>.

Dispone además de un *sistema de seguimiento dinámico* (sistema Synchrony) para aquellos tumores que se desplazan por el ciclo de la respiración (pulmón, páncreas, hígado, próstata etc). El sistema de seguimiento dinámico permite aumentar la precisión del tratamiento mientras el paciente respira de forma natural. El sistema traza simultáneamente el movimiento del tumor y el patrón de respiración del paciente. El brazo robótico se ajusta y compensa estos movimientos

para asegurar un tratamiento más exacto y eliminando la necesidad de que el paciente contenga la respiración<sup>10</sup>.

### *Proceso de tratamiento*

El proceso se desarrolla en varias etapas<sup>4</sup>:

#### **Evaluación multidisciplinaria**

Un equipo formado por distintos especialistas (cirujanos, oncólogos radioterápicos, radiofísicos, radiólogos) valora al paciente para determinar si es candidato para el tratamiento con Cyberknife.

Si el paciente es candidato, se programa una consulta para planificar el tratamiento.

#### **Preparación para el tratamiento**

Antes de la planificación del tratamiento se prepara al paciente para facilitar la localización de la lesión y restringir el movimiento durante la sesión de tratamiento. El tiempo estimado es de aproximadamente 30-90 minutos dependiendo de la localización de la lesión y el número de lesiones a tratar.

En función de la localización de la lesión, se utilizan sistemas de inmovilización diferentes. En lesiones intracraneales y lesiones cervicales se utiliza como dispositivo de inmovilización una máscara termoplástica que inmoviliza la cabeza y el cuello. Este dispositivo de inmovilización se moldea rápidamente a la medida de la cara del paciente y es indoloro. En lesiones extracraneales se utilizan estructuras adaptadas al cuerpo como cunas de espuma rígida o colchones de vacío que inmovilizan el cuerpo del paciente.

La columna cervical puede ser claramente definida con el Cyberknife a través de las cámaras de rayos X y constituye un punto de referencia a la hora de administrar el tratamiento en el volumen blanco. En cambio la definición en columna torácica y lumbar es menor, la opacidad del cuerpo disminuye el contraste entre columna vertebral y otras estructuras anatómicas. Por ello en la mayoría de las lesiones de la columna vertebral y en lesiones localizadas a nivel abdominal se necesitan marcadores internos que se pueden implantar en el paciente. Estos marcadores internos (semillas) son de pequeño tamaño (3-4 mm) y quedan permanentemente en el cuerpo, sin causar ninguna lesión. La implantación se realiza en el quirófano bajo sedación en un corto periodo de tiempo entre 10 y 15 minutos y rara vez es necesario el ingreso del paciente.

Con los dispositivos de inmovilización puestos, se realiza un TAC con contraste yodado y/o RMN. Estas imágenes se utilizan para pintar el volumen blanco, planificar el tratamiento radioterápico y para el seguimiento clínico del paciente.

#### **Planificación del tratamiento**

La planificación del tratamiento es la parte del proceso en la que se define la dosis a administrar, su forma de aplicación (sesión única o fraccionada), se delimita el volumen blanco a irradiar, los órganos de riesgo y la tolerancia de estos; realizándose histogramas dosis-volumen para la correcta evaluación de la planificación.

Las imágenes obtenidas por Tomografía Axial Computada (TAC) o RNM se utilizan para delinear los volúmenes a tratar así como identificar los órganos de riesgo. Las imágenes son transferidas a un programa de planificación computarizado que permite la planificación de una dosimetría en 3D.

La planificación del tratamiento puede realizarse de forma tradicional la anteriormente comentada o también a través de la *planificación inversa*, en la que el médico especifica los resultados a obtener (dosis al volumen blanco y a los órganos de riesgo) y el programa de computación de acuerdo a los resultados deseados planifica los campos de tratamiento.

A diferencia de los sistemas de radiocirugía con marcos estereotáxicos en el que el proceso debe completarse en el mismo día, el paciente puede volver a su domicilio y volver otro día para que se le administre el tratamiento. Esto evita que el paciente tenga que esperar mientras se construye el plan del tratamiento.

### **Administración del Tratamiento**

El paciente se tumba sobre la mesa de tratamiento y se colocan los dispositivos de inmovilización.

El sistema de imágenes por los tubos de radiodiagnóstico determina la posición del paciente antes de comenzar la administración del tratamiento. Las imágenes son utilizadas para comparar la actual posición del paciente con las imágenes del TAC que fueron usadas para planificar el tratamiento y el acelerador lineal se posiciona para administrar la radiación a la lesión y automáticamente compensa los movimientos del paciente y/o del tumor. El tiempo estimado es aproximadamente 45-90 minutos.

El paciente puede ser dado de alta en el mismo día que se administra el tratamiento y puede desarrollar sus actividades cotidianas. Si el plan de tratamiento determinó radiocirugía fraccionada, se administra el tratamiento habitualmente en dos a cinco sesiones durante un período de varios días. El promedio de sesiones por paciente está en 2,5.

### **Seguimiento del paciente tras el tratamiento**

Después del tratamiento se programan consultas regulares para realizar un seguimiento clínico y radiológico y determinar los efectos adversos del tratamiento y evaluar el control de la lesión.

El número de pacientes que pueden ser tratados en el primer año está entorno a los 150 y en el segundo entorno a los 300. La capacidad máxima de pacientes al año se estima en 500<sup>4</sup>.

### *Características del Sistema Cyberknife frente a los Sistemas de Radiocirugía convencionales*

El sistema Cyberknife en relación a los Sistemas de Radiocirugía convencionales se caracteriza porque:

1. **No utiliza marcos estereotáxicos invasivos.** Para la localización de la lesión utiliza como sistema de referencia puntos radiográficos internos como la estructura ósea o marcadores radiopacos internos implantados cerca de la lesión.
2. **Dispone de tubos de radiodiagnóstico** que obtienen imágenes radiográficas a tiempo real para establecer la posición de la lesión durante el tratamiento.

3. **Incorpora la tecnología robótica para administrar el tratamiento.**
4. Dispone además de un **sistema de seguimiento dinámico** (sistema Synchrony) para aquellos tumores que se desplazan por el ciclo de la respiración (pulmón, páncreas, hígado, próstata etc), mientras que los SRS convencionales usan técnicas de contención de respiración y Gating.
5. El sistema dispone de un potente software de trazado dinámico, **Dynamic Tracking Software**, (DTS) para procesamiento de imágenes que identifica y mide el volumen a tratar, comunicando estas medidas al brazo robótico que dirige al LINAC.
6. La precisión es similar a otros sistemas de radiocirugía con marco estereotáxico. Ver Anexo 1.
7. El tiempo total de tratamiento depende de la complejidad y número de lesiones a tratar, pero es similar a otros sistemas de radiocirugía con un tiempo estimado entre 30-90 minutos.

### Sistemas de Radiocirugía Estereotáxica en la Comunidad de Madrid

La Comunidad de Madrid dispone de 6 centros públicos y privados con Sistemas de Radiocirugía estereotáxica, LINAC y Gammaknife (ver tabla 1).

Tabla 1. Centros donde se realizan tratamientos de Radiocirugía Estereotáxica en la Comunidad de Madrid

Centros		SRS
Sanatorio San Francisco de Asís	Privado	Acelerador Lineal
Clínica Puerta de Hierro	Público	Acelerador Lineal
Hospital 12 de Octubre	Público	Acelerador Lineal
Fundación Jiménez Díaz	Privado	Acelerador Lineal
Instituto Madrileño de Oncología (IMO)	Privado	Acelerador Lineal
Hospital Rúber Internacional	Privado	Gammaknife

Fuente: Hospitales de la Seguridad Social y Centros Privados donde se realizan tratamientos de Radiocirugía Estereotáxica. Sociedad Española de Radiocirugía.

Según los datos disponibles del CMBD del 2004 en la Comunidad de Madrid se realizaron 655 procedimientos radioquirúrgicos, de los cuales 211 (32.2%) fueron aplicados a residentes de la Comunidad de Madrid, 51 (24%) en el ámbito público y 160 (76%) en el ámbito privado. El número de procedimientos radioquirúrgicos se ha incrementado ligeramente con respecto al año 2003 en el que se realizaron 640 tratamientos radioquirúrgicos, el 35% en residentes de la Comunidad de Madrid. El 22,6% de los tratamientos en residentes durante el año 2003 se llevó a cabo en los hospitales públicos. Según los datos proporcionados por el Servicio Madrileño de Salud los tratamientos con radiocirugía a través de concierto en el año 2004 fueron 32 y en el año 2003 fueron 53.

En las tablas 2 y 3 se puede observar el número de procedimientos realizados por tipo de residencia (Comunidad de Madrid u otras Comunidades Autónomas) y desglosados por centros.



Tabla 2. Procedimiento Radioquirúrgicos realizados a los residentes de la Comunidad de Madrid durante los años 2003 y 2004

Centro	2004 N (%)	2003 N (%)
Hospital Internacional Rúber	101 (34,8)	117 (39,3)
Sanatorio San Francisco de Asís	50 (17,2)	47 (15,8)
Hospital Puerta de Hierro	92* (31,7)	79* (26,5)
Hospital 12 de Octubre	38* (13,1)	45* (15,1)
Fundación Jiménez Díaz	9 (3,1)	10 (3,4)
<b>Total</b>	<b>290 (100)</b>	<b>298 (100)</b>

Fuente: SIAE (Sistema de Información de Atención Especializada).

\*Datos cedidos por el servicio de Radiofísica del H. Puerta de Hierro y H. 12 de Octubre del global de pacientes tratados con radiocirugía.

Tabla 3. Procedimientos Radioquirúrgicos realizados para residentes de otras Comunidades Autónomas durante los años 2003 y 2004

Centro	2004 N (%)	2003 N (%)
Hospital Internacional Rúber	275 (66,6)	235 (59,3)
Sanatorio San Francisco De Asís	128 (30,8)	151 (38,1)
Fundación Jiménez Díaz	12 (2,9)	10 (2,5)
<b>Total</b>	<b>415 (100)</b>	<b>396 (100)</b>

Fuente: SIAE (Sistema de Información de Atención Especializada).

El diagnóstico principal de las patologías tratadas durante el año 2004 en los hospitales públicos en pacientes residentes en la Comunidad de Madrid fueron neoplasias cerebrales (62.5%) y malformaciones arteriovenosas (31.3%).

## Objetivos

### Objetivos generales

Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad del Sistema de Radiocirugía Cyberknife.

Objetivos específicos:

- Identificar las indicaciones de uso de Cyberknife en base a la evidencia científica sobre su efectividad. Para evaluar la efectividad del sistema Cyberknife se estudiará sus resultados analizando el control local tumoral, el control sintomático de enfermedad, obliteración y recurrencia de sangrado en las malformaciones arteriovenosas, supervivencia y calidad de vida de los pacientes.
- Comparar los resultados con otras técnicas alternativas: otros sistemas de radiocirugía, radioterapia convencional o cirugía.
- Analizar si esta tecnología presenta complicaciones sobre el paciente.
- Estimar el coste por paciente ante la potencial utilización del sistema Cyberknife.

## Metodología

### Búsqueda bibliográfica

#### *Búsqueda bibliográfica Cyberknife*

Se realizó una búsqueda de estudios publicados sobre esta tecnología, dentro de la literatura biomédica presente en diferentes bases de datos: Medline, Embase, Pascal Biomed, CINAHL y Cancerlit. También se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de evaluación en la Cochrane Database, en las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas, a través de sus páginas web, y en Agencias de Evaluación de otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías). Se buscó también en la página web de sociedades científicas de Radiocirugía y en la página web de la “society Cyberknife” y en doyma.

La estrategia de búsqueda utilizó la palabra clave Cyberknife, no se limitó por idiomas y se realizó hasta febrero del 2005.

Se revisaron manualmente las referencias de todos los trabajos recuperados, para localizar otra literatura que no hubiera aparecido en la búsqueda inicial.

Criterios de inclusión:

- Se incluyen los estudios en los que se evalúe el Cyberknife aplicado a lesiones localizadas a nivel intracraneal o extracraneal, los estudios que comparen el Cyberknife con otros sistemas de radiocirugía estereotáxica o con terapias alternativas.
- Se incluyen estudios en los que se aporten datos de eficacia y efectividad terapéutica: datos de evolución de la lesión después de la radiación (control local tumoral, tasa de recurrencia de las lesiones), supervivencia, control de síntomas de la enfermedad y calidad de vida de los pacientes.
- Se incluyen estudios en los que se aporten datos de seguridad, en la utilización de Cyberknife.
- Se incluyen los estudios que realicen una evaluación económica o analicen los costes del Cyberknife.

Criterios de exclusión:

- Se excluyen los estudios experimentales en animales.
- Se excluyen los estudios que hagan únicamente descripción tecnológica del aparato y del procedimiento, cálculo de dosis o planificación del tratamiento y no realicen un análisis de la efectividad o seguridad del Cyberknife.

#### *Búsqueda bibliográfica sobre otros Sistemas de Radiocirugía Estereotáxica*

Se realizó una búsqueda sobre Sistemas de Radiocirugía en bases de datos a través del sistema OVID: Medline, Embase, Pascal Biomed, CINAHL y Cancerlit. También se buscó revisiones sistemáticas e informes de evaluación en la Cochrane Database y en Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas e internacionales.

La estrategia de la búsqueda se limitó al intervalo de publicación 2002-2005 y fue la siguiente:

(\*RADIOSURGERY AND gammadknife) OR (\*RADIOSURGERY AND (linac OR linear accelerator OR X knife))

Criterios de inclusión:

- Se incluyen estudios cuyo diseño sean Ensayos clínicos o estudios observacionales en humanos que evalúen la efectividad y seguridad del Gammaknife y LINAC en las siguientes patologías:
  - Neuralgia del Trigémino
  - Metástasis cerebrales
  - Tumores primarios cerebrales: Cordomas, Hemangiopericitomas, Gliomas, Glioblastomas
  - Schwannoma vestibular
  - MAV en columna vertebral
  - Tumores pulmonares
  - Tumores pancreáticos
- Se excluyen los estudios de Ensayos Clínicos y estudios Observacionales que se realicen en otras patologías.

### **Lectura crítica de los estudios seleccionados. Nivel de evidencia científica**

La evidencia presentada en los estudios seleccionados será valorada y clasificada de acuerdo a la clasificación de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>13</sup>. Anexo 2.

Las revisiones sistemáticas serán evaluadas con la escala cualitativa de Oxman AD para revisiones sistemáticas<sup>14</sup>. Anexo 3.

La lectura crítica de los estudios evaluará la calidad de los mismos utilizando un checklist basado en los criterios de evaluación de la calidad metodológica de estudios randomizados y no randomizados de Downs y Black<sup>15</sup>. Anexo 4.

## Análisis de la evidencia sobre efectividad y seguridad

### Resultados de la búsqueda

#### *Informes de evaluación / Informes breves*

Se han encontrado varios informes de evaluación del año 2002 evaluados con el checklist de Oxman como de buena calidad. Estos informes evalúan Sistemas de Radiocirugía Estereotáctica pero no el Cyberknife:

- El informe realizado por la agencia canadiense, Alberta Heritage Foundation for Medical Research<sup>16</sup>, evalúa globalmente la efectividad de los sistemas de radiocirugía estereotáctica y sus aplicaciones en el tratamiento de los neurinomas del acústico, malformaciones arteriovenosas, neuralgia del trigémino, metástasis cerebrales, tumores cerebrales, enfermedad de parkinson y epilepsia. El informe realizado concluye que la calidad de la evidencia disponible sobre la efectividad de los sistemas de radiocirugía estereotáctica en comparación con otros tipos de tratamiento es limitada y no hay evidencia de que un modelo de radiocirugía estereotáctica sea mejor que otro.
- La Agencia de Evaluación de Tecnologías canadiense AETMIS realiza un informe<sup>5</sup> para analizar la efectividad, seguridad y costes del GammaKnife y sistemas LINAC dedicados y adaptados. Encuentran que la mayoría de los estudios son de tipo prospectivo, sin grupos de control para comparar y no aleatorizados. Muy pocos estudios comparativos examinan el uso del gammaknife y del acelerador lineal para indicaciones específicas. La eficacia y seguridad de los SRS se apoya en estudios de baja calidad metodológica. Concluye que los SRS son una modalidad de tratamiento generalmente segura. La eficacia se ha establecido para cierto tipo de indicaciones, metástasis cerebrales, MAV, como alternativa a la cirugía convencional en casos de difícil acceso quirúrgico o para evitar complicaciones postquirúrgicas en meningiomas y schwannomas vestibulares. Los SRS son técnicas prometedoras en el tratamiento de adenomas pituitarios, de ciertos tumores de la base del cráneo, y de desórdenes funcionales específicos. Para ciertos tipos de lesiones del cerebro y de ciertas condiciones clínicas, los costes de SRS son más bajos que para cirugía. Recomiendan por eficacia, seguridad y costes el acelerador lineal dedicado y el gammaknife. El uso de un acelerador lineal adaptado está limitado en las lesiones próximas a estructuras sensibles, debido a que las manipulaciones requeridas para adaptar el equipo para realizar SRS pueden ser una fuente de imprecisión al enfocar los haces. Además, la necesidad de realizar control de calidad en un acelerador lineal adaptado antes de cada tratamiento alarga el tiempo del tratamiento.
- La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Gallega (AVALIA)<sup>2</sup> analiza la efectividad y seguridad de la radiocirugía sobre lesiones extracraneales. Encuentran que los estudios aplican radiocirugía en lesiones tumorales (hepáticas, pulmonares, torácicas, abdominales y columna vertebral) y solo un estudio en malformaciones de la columna vertebral. Concluyen que aunque los estudios reflejen unas tasas de control tumoral local altas con efectos adversos poco importantes, la evidencia científica es baja debido a que los estudios son series de casos o informan de la experiencia en un solo caso.

Se ha encontrado un informe (NICE) del 2004 evaluado con el checklist de Oxman como de buena calidad que evalúa la eficacia y seguridad del Gammaknife en la neuralgia del trigémino<sup>17</sup>. La revisión sistemática realizada encuentra que los estudios que evalúan el Gammaknife, son

series de casos con características poblacionales heterogéneas, con variaciones en el periodo de seguimiento y no describen claramente las herramientas utilizadas para medir el dolor, es decir se corresponde con un nivel de evidencia bajo.

Se ha encontrado un Informe breve sobre Cyberknife de la University Health System Consortium<sup>18</sup> de julio del 2003. Este informe realiza una revisión sistemática para evaluar la eficacia, seguridad y utilidad de esta nueva tecnología. La revisión sistemática es de baja calidad debido a que no definen con claridad la metodología que siguen: no definen los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, ni la estrategia de búsqueda utilizada para conseguirlos y la búsqueda bibliográfica de estudios científicos se limita a la base de datos de MEDLINE, sin tener en cuenta otras bases de datos e Informes de Evaluación de Agencias de Evaluación de Tecnologías. En su revisión encuentran únicamente 4 estudios que analizan la eficacia y seguridad del Cyberknife.

#### *Estudios científicos sobre Cyberknife*

En la búsqueda de estudios científicos mediante la estrategia descrita se obtuvieron 100 abstracts, tras su revisión se seleccionaron 16 estudios que cumplieran los criterios de inclusión. Estos trabajos han sido publicados entre 2001 y 2004 y todos evalúan la efectividad y seguridad del Cyberknife como tratamiento paliativo o curativo en lesiones localizadas a nivel intracraneal y extracraneal.

Los estudios son series de casos, prospectivas y retrospectivas excepto 2 estudios que son ensayos clínicos en Fase I y cuyos resultados son preliminares (Whyte 2003, Koong 2004).

Se excluyeron 5 estudios, 2 estudios porque formaban parte de un estudio posterior mucho más amplio, otros 2 por estar escrito en japonés, (aunque se incorpora los abstracts en el informe) y 1 estudio porque constituía un solo caso. Ver Anexo 5.

Ningún estudio compara los resultados de efectividad y seguridad con otras tecnologías mediante un grupo de control.

#### *Estudios científicos sobre otros Sistemas de Radiocirugía*

Se recopilaron 102 abstracts publicados durante los años 2002 y 2004. Tras la lectura de los mismos, no se encontró ningún ensayo clínico o estudio observacional sobre patologías que cumplieran los criterios de inclusión. Los estudios en su mayoría eran series de casos o evaluaban el tratamiento radioquirúrgico en patologías en otras localizaciones.

### **Indicaciones del Sistema de Radiocirugía Cyberknife**

El CyberKnife se ha utilizado para tratar radioquirúrgicamente tumores o lesiones rechazadas para cirugía u otras formas de tratamiento, tumores en lugares del cuerpo a los que otros sistemas estereotáxicos no pueden acceder o como terapia conjunta con la atención médica oncológica tradicional. En la tabla 4 se reflejan las situaciones más frecuentes en las que se ha utilizado el CyberKnife.

Tabla 4. Situaciones más frecuentes en las que se ha utilizado el CyberKnife

Pacientes no quirúrgicos
Pacientes que por su edad no pueden someterse a la radiocirugía con marco estereotáxico
Pacientes que necesitan una alternativa a la cirugía abierta tradicional o no quieren someterse a un tratamiento que requiera la colocación de un marco estereotáxico
Pacientes que han recibido la dosis máxima permitida de radiación

Los estudios en general aplican el Cyberknife como terapia complementaria después del fracaso de otras técnicas (cirugía o radioterapia convencional) y pocos casos sin describir el tiempo entre una técnica y otra. La aplicación del Cyberknife como terapia alternativa a otras técnicas se realiza únicamente en el estudio de Whyte R 2003 para tumores pancreáticos y en un número reducido de pacientes. En otros estudios dentro del mismo estudio aplican el Cyberknife como terapia complementaria o terapia alternativa y presentan los resultados globales sin separarlos por tipo de aplicación.

Además los estudios aplican el Cyberknife con finalidad paliativa en la mayoría de los casos y pocos con finalidad curativa.

Aplican la radiación en una sola dosis o fraccionada dependiendo del tipo de tumor, localización, tamaño y estructuras críticas adyacentes.

Los estudios evalúan la aplicación del Cyberknife en el tratamiento de tumores, solo dos de ellos describen también los resultados en el tratamiento de las MAV en la columna vertebral<sup>21</sup> y en la neuralgia del trigémino<sup>22</sup>. Las lesiones tumorales tratadas son fundamentalmente tumores cerebrales primarios benignos y metastásicos. (Ver tabla 5).

De los 16 estudios 9 evalúan los resultados de la tecnología Cyberknife en una indicación concreta<sup>19,20,22,25,26,27,28,32,34</sup>. Los otros 7 estudios se han realizado en pacientes con tumores de localización variada, histológicamente diferentes o con grado diferente de agresividad o con distinta finalidad terapéutica (curativa o paliativa).

Tabla 5. Patologías tratadas con el Cyberknife en los estudios incluidos en la revisión

Localización	Nº de Estudios	Referencia
Tumores intracraneales	8	Shimamoto S 2002 Pham 2004 Metha 2002 Chang 2001 Chang 2003 Deguchi 2002 Ishihara H 2004 Giller CA 2004
Tumores en columna vertebral/sacro	3	Gerszten PC 2004 Gerszten PC 2003 Ryu 2001
MAV vertebrales	1	Ryu 2001
Angiofibroma nasofaríngeo	1	Deguchi 2002

Tumores glomus yugular	1	Lim M 2004
Tumores pulmonares	1	Whyte RI 2003
Neuralgia del trigémino	1	Romanelli 2003
Tumores pancreáticos	1	Koong AC 2004

## Efectividad del sistema Cyberknife

Los estudios evalúan la efectividad del Cyberknife analizando en la mayoría de los casos el control tumoral (reducción, desaparición o estabilización en el tamaño tumoral) y control sintomático de la enfermedad. Pocos estudios informan de la calidad de vida de los pacientes o realizan un análisis de supervivencia. En la tabla 6 se puede observar las variables de resultados de efectividad incluidas en los estudios.

Tabla 6. Variables de resultados de efectividad medidas

Resultados	Nº de Estudios	Referencia
Control local tumoral	15	Todos los estudios exceto uno <sup>27</sup>
Control síntomas de enfermedad	7	Gerszten PC 2004 Pham 2004 Metha 2002 Chang 2003 Romanelli 2003 Deguchi 2002 Ishihara H 2004
Obliteración vascular	1	Ryu 2001
Supervivencia	1	Shimamoto S 2002
Calidad de vida de los pacientes	2	Gerszten PC 2004 Sato K 2003

A continuación se presenta la efectividad del Cyberknife en función del tipo de localización de la lesión, esta información más desarrollada y la lectura crítica de la calidad de los estudios se encuentra en las tablas de evidencia (Anexo 7):

### *Efectividad del Cyberknife en tumores de la columna vertebral*

Los tumores de la columna vertebral pueden originar compromiso medular o de estructuras nerviosas provocando dolor radicular, inestabilidad mecánica y déficit neurológico.

El tratamiento estándar incluye radioterapia sola o combinada con quimioterapia, terapia hormonal o cirugía de descompresión y/o estabilización seguida de radioterapia<sup>23</sup>.

El objetivo de la terapia radiante en el tratamiento de los tumores de la columna ha sido paliar el dolor, prevenir las fracturas patológicas y detener o revertir el compromiso neurológico. La radioterapia externa convencional administra una dosis total entre 30-40Gy en 10-20 sesiones



de tratamiento. El principal factor que limita la dosis de radiación en el control tumoral con esta terapia es la baja tolerancia de la médula espinal a la radiación.

Los estudios de Cyberknife en tumores de la columna vertebral<sup>21,23</sup> aplican radiación a dosis entre 11Gy y 25 Gy, en una única dosis o de forma fraccionada (2-5 sesiones), como tratamiento paliativo y/o curativo.

Las variables de resultado medidas son los cambios observados en la medición del dolor, cambios en la exploración neurológica y modificaciones en el tamaño tumoral mediante pruebas de imagen (sin cambios, disminución, desaparición o aumento).

El estudio de **Gerszten et al**<sup>23</sup> representa la serie más grande publicada de pacientes tratados con radiocirugía en tumores de la columna vertebral, principalmente metástasis tumorales. Aplican la radiación en una única dosis y se observa que el dolor radicular mejora en un 93,6%, el déficit neurológico en un 88% y el control local tumoral se consigue en el 100% de los casos en los que se aplicó el Cyberknife como tratamiento primario y en los tumores recurrentes tras la cirugía durante el periodo de seguimiento de 6 a 21 meses.

Este mismo autor y colaboradores presentaron un año antes un estudio<sup>24</sup> en 18 pacientes con tumores sacrales a los que se les aplicó Cyberknife. Por las características de los pacientes parecen que son los mismos que los pacientes incluidos en el estudio del mismo autor anteriormente comentado. En las tablas de evidencia se describe las características del estudio<sup>24</sup> (Anexo 7).

Otros estudios<sup>21</sup> en tumores de la columna vertebral fraccionan la dosis a 2-5 sesiones para aumentar la tolerancia de estructuras críticas próximas, médula espinal y raíces nerviosas y obtienen control local tumoral del 37,5 % en el seguimiento de 12 meses.

### *Efectividad del Cyberknife en malformaciones arteriovenosas (MAV) en la columna vertebral*

Solamente se ha encontrado 1 estudio<sup>21</sup> que informe de la efectividad y seguridad del Cyberknife en las malformaciones arteriovenosas. Estudian de forma retrospectiva 5 MAV e informan únicamente de la efectividad en un caso por falta de disponibilidad de datos en el resto de las malformaciones. En el seguimiento angiográfico de 3 años se consigue la reducción de la malformación en un 80%.

### *Efectividad del Cyberknife en Tumores cerebrales*

#### *Tumores Primarios*

Cuatro estudios analizan la efectividad del Cyberknife en tumores concretos: Cordomas<sup>25</sup>, Hemangiopericitomas<sup>26</sup>, Gliomas y Glioblastomas<sup>27</sup> y Schwannoma vestibular<sup>28</sup>.

Dos estudios evalúan el Cyberknife en lesiones periópticas<sup>29,30</sup>.

Un estudio analiza la efectividad del Cyberknife en la población infantil con tumores malignos<sup>31</sup>.

#### *Cordomas*

Los cordomas son tumores malignos que se originan de restos de la notocorda. La historia natural se caracteriza por una evolución clínica lenta, con episodios repetidos de recidiva local, siendo el pronóstico malo. El principal síntoma es el dolor, pueden aparecer también síntomas y

signos de compresión mielorrádica. Las recidivas pueden desarrollarse hasta 10 años después del tratamiento inicial. Las metástasis a distancia por lo regular son tardías, y poco frecuentes. La resección quirúrgica completa a menudo no es posible debido a que infiltran las estructuras neurológicas adyacentes.

**Chang S et al**<sup>25</sup> estudian 10 pacientes con cordomas recurrentes y/o residuales tras cirugía, localizados en base del cráneo y a nivel cervical, aplicando a 5 pacientes Cyberknife y a la otra mitad LINAC. Los resultados los presentan de forma global sin separar por tipo de sistema radioquirúrgico empleado y en el seguimiento de 4 años de media, el 10% de los tumores disminuyó de tamaño, el 70% permanecieron estables y el 20% progresaron.

### *Hemangiopericitomas*

Los hemangiopericitomas son tumores poco frecuentes de los vasos sanguíneos, muy vascularizados con un índice de recurrencia muy alto a nivel local y a distancia. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección, pero debida a la vascularización de estos tumores y a su localización en la base del cráneo la tasa de mortalidad quirúrgica es elevada y presentan además metástasis a distancia en un plazo relativamente corto después de su excisión quirúrgica.

**Chang D y Sakamoto G**<sup>26</sup> realizan un estudio retrospectivo en 8 pacientes con hemangiopericitomas craneales recurrentes postresección a los que aplican dos modelos de sistemas de radiocirugía estereotáctica, Cyberknife y LINAC modificado. No presentan los resultados en función de la técnica utilizada sino de forma global y en el seguimiento de 44 meses de media, consiguen una tasa de control tumoral del 75% con una proporción de supervivencia a los 3 años del 88%.

### *Gliomas y Glioblastomas*

Los Gliomas (astrocitomas) son tumores que se originan en las células gliales, especialmente los astrocitos. Los gliomas son de dos tipos principales: de gran malignidad y de escasa malignidad. Los tumores de gran malignidad crecen con rapidez, y pueden diseminarse fácilmente a todo el cerebro. Los astrocitomas de escasa malignidad por lo general se circunscriben a un área determinada y son de crecimiento lento. Los tumores de gran malignidad son mucho más agresivos y requieren una terapia muy intensa. En su mayoría, los tumores astrocíticos pediátricos son de escasa malignidad, mientras que en los adultos, la mayoría son de gran malignidad.

**Sato K et al**<sup>27</sup> analizan la radionecrosis y edema cerebral asociado al tratamiento con Cyberknife en 46 pacientes adultos con gliomas y glioblastomas cerebrales. En cuanto a efectividad del Cyberknife únicamente informan de la supervivencia mediana tras el tratamiento en los pacientes con Glioblastomas, siendo esta de 11 meses.

### *Neurinoma del Acústico*

Es un tumor, generalmente benigno, originado en las células de Schwann del nervio auditivo. Clínicamente se manifiestan por pérdida progresiva de la audición, tinnitus, alteración del equilibrio, cefalea, parestesias hemifaciales, todos estos síntomas están usualmente relacionados con el tamaño de la lesión.

**Ishihara et al**<sup>28</sup> estudian 38 pacientes con schwannoma vestibular a los que aplican radiocirugía en una sesión o varias (2-5). En el seguimiento mediano de 27 meses obtienen un control tumoral del 94% con preservación de la audición del 93% y sin parálisis facial.

### *Lesiones periópticas*

Las alternativas más comúnmente utilizadas para el tratamiento de lesiones próximas al nervio óptico y quiasma son la microcirugía combinada con ablación radioquirúrgica o bien radioterapia fraccionada. La microcirugía si es posible se realiza antes que la radiocirugía con el objetivo de extirpar las porciones del tumor adyacente al aparato óptico. La cirugía en esta zona se asocia a morbilidad importante y la radioterapia puede provocar neuropatía óptica secundaria a radiación.

Los estudios<sup>29,30</sup> evalúan el Cyberknife en tumores próximos a quiasma, cintillas ópticas y nervio óptico. Aplican la radiación de forma fraccionada y obtienen resultados similares en el control tumoral entre el 92% y 94%, y diferencias en cuanto a cambios en la visión, las mejoras en la visión varían entre un 29% y 45%. El periodo de seguimiento también varía entre 18-29 meses (de mediana o media). La población es heterogénea en cuanto al tipo histológico del tumor. La distancia tumoral a estructuras críticas adyacentes es imprecisa en un estudio<sup>30</sup>.

**Giller CA et al**<sup>31</sup> estudian la viabilidad del Cyberknife en la población infantil. Aplican el Cyberknife en 5 niños con tumores malignos cerebrales. En el periodo de seguimiento (5-15 meses) mueren el 40% de los niños por recurrencia del tumor y obtienen un 40% de control local tumoral. No informan de la calidad de vida de los niños.

### *Metástasis cerebrales*

La supervivencia mediana de los pacientes con metástasis cerebrales sin ningún tipo de tratamiento es únicamente de 1-2 meses (Lang EF 1964, Markesbery WR 1978) y cuando el paciente es tratado de forma paliativa con Radioterapia convencional la supervivencia mediana aumenta a 3-6 meses (Caircross 1980, Zimm S 1981).

La radiocirugía constituye un tratamiento alternativo para los tumores inaccesibles a la cirugía, para aquellos pacientes que no son candidatos quirúrgicos por causa de su enfermedad sistémica primaria o aquellos con lesiones recurrentes tras radioterapia y/o cirugía.

**Shimamoto S et al**<sup>32</sup> describen su experiencia en la determinación de la dosis óptima en el tratamiento de 48 pacientes con metástasis cerebrales, utilizando en la mayoría de los casos una única dosis de radiación. Analizan el control tumoral, la supervivencia, el periodo libre de progresión y la calidad de vida de los pacientes.

Sugieren que el control local en las metástasis cerebrales depende no sólo del tamaño tumoral sino además de la  $D_{99}$  (dosis que engloba el 99% del volumen blanco) en tratamientos con una única dosis isocéntrica con Cyberknife. Consideran más adecuado prescribir la  $D_{99}$  que la dosis mínima y que debería ser de al menos 24 Gy para aumentar la tasa de control tumoral. Además encuentran que la tasa de supervivencia a los 6 meses y al año en los pacientes que recibieron al menos 24Gy es del 66% y 26% respectivamente.

### *Tumores del glomus yugular*

Los tumores del glomus yugular son tumores en su mayoría de naturaleza benigna que se originan a partir de células neuroepiteliales, con capacidad de producir catecolaminas y presentan un gran componente vascular en su estructura. Son de crecimiento lento y curso clínico indolente pero en su crecimiento pueden comprimir y desplazar estructuras nerviosas y vasculares provocando déficits en los pares craneales, trombosis venosas y alteraciones en la presión arterial.

El diagnóstico de estas lesiones suele ser clínico-radiológico, ya que su naturaleza vascular no permite la realización sistemática de biopsias

Las opciones terapéuticas son la cirugía, la radioterapia, la embolización y en el caso de los malignos, la quimioterapia. Estos tratamientos pueden emplearse solos o combinados. En los últimos años la radioterapia ha cobrado protagonismo por sus resultados en cuanto a control local y por la gran morbilidad de la cirugía. La cirugía es técnicamente compleja debido a la ubicación de estos tumores.

La radiocirugía para tratar los tumores del glomus yugular se ha introducido en 1990. Los estudios han sido escasos, con tamaño muestral pequeño y periodo de seguimiento corto para poder evaluar este tipo tumoral.

**Lim M et al**<sup>33</sup> realizan un estudio retrospectivo en 13 pacientes con tumores del glomus yugular a los que aplican LINAC con marco estereotáxico y Cyberknife. Definen el control tumoral según el tamaño tumoral si permanece estable o disminuye después del tratamiento. Los resultados los presentan globalmente sin especificar el tipo de radiocirugía aplicada y encuentran en su serie una tasa del control tumoral del 100% con síntomas clínicos estables y efectos secundarios mínimos y transitorios, en el periodo de seguimiento de 41 meses de mediana.

### *Angiofibroma nasofaríngeo*

El angiofibroma juvenil nasofaríngeo es una rara enfermedad que se diagnostica típicamente en la adolescencia en varones entre los 14 y 25 años de edad. Es un tumor benigno, muy vascularizado, no encapsulado, con diseminación submucosa y localmente destructivo.

Por lo general se origina en el margen superoposterior del agujero esfenopalatino. Progresa con frecuencia en forma lenta, impredecible y es indetectable hasta que el tumor se ha extendido dentro de la fosa pterigopalatina o senos paranasales o por la aparición de síntomas atípicos.

En la mayoría de los casos, los pacientes presentan cefalea, obstrucción nasal y epistaxis.

La invasión intracraneal aparece entre el 10% y 20% sobre todo en adolescentes entre los 13 y 15 años de edad. En la mayoría de estos casos, el tumor presenta una baja probabilidad de regresión espontánea.

La cirugía es inevitable en pacientes con estadio avanzado de angiofibroma nasofaríngeo juvenil (ANJ) y en muchos casos es el tratamiento primario. La cirugía endoscópica transnasal es útil en la resección del ANJ limitado a la cavidad nasal, nasofaringe y senos paranasales.

**Deguchi et al**<sup>34</sup> aplican el Cyberknife en 1 paciente de 12 años con angiofibroma nasofaríngeo sintomático que rechazó la cirugía. El paciente fue tratado con radioterapia convencional sin conseguir el control local del tumor ni alivio de la sintomatología. La aplicación posterior de Cyberknife consiguió el control local tumoral y sintomático sin efectos adversos secundarios en los 2 años de seguimiento.

### *Efectividad del Cyberknife en tumores pulmonares*

La resección pulmonar es el tratamiento de elección para tumores pulmonares en estadios tempranos de la enfermedad y en ciertas metástasis pulmonares. Pero en pacientes de edad avanzada, mala función pulmonar o comorbilidad múltiple, la intervención quirúrgica se asocia con elevada mortalidad y morbilidad. En estos casos la radioterapia externa es a menudo el tratamiento

de elección pero presenta complicaciones en tejidos y estructuras adyacentes y la tasa de fallo local es mayor que con la cirugía. Para dar alta dosis al tumor sin excesivos efectos colaterales se requieren múltiples dosis de radiación administradas en varias semanas de tratamiento. La radiocirugía estereotáxica intenta resolver estos problemas con alta colimación del haz, aplicando múltiples rayos en una única sesión.

La tasa de control local de los tumores pulmonares tratados con Radiocirugía según una revisión sistemática<sup>2</sup> varía entre el 85% y 95.5%, la supervivencia mediana de los pacientes está entorno a los 9 meses y la supervivencia media oscila entre 11-16 meses en el seguimiento realizado entre 8-36 meses.

**Whyte et al**<sup>19</sup> presentan los resultados preliminares de la primera fase de un ensayo clínico no aleatorizado utilizando Cyberknife aplicando técnicas de “breath-holding” y de “tracking light-emitting diodes” (LED), en pacientes con tumores primarios no resecables y metastásicos reclutados en dos instituciones. El movimiento del tumor debido a la respiración fue controlado con técnica de contención de la respiración “breath-holding” o siguiendo los diodos electroluminosos (LED) colocados en la piel del paciente a nivel del pecho. El movimiento de los LED era correlacionado con los movimientos del tumor usando un detector. Presentan los resultados de forma global sin separar por técnica de control de respiración empleada y obtienen un control tumoral del 73.9% durante el periodo de seguimiento (7 meses de media). El porcentaje de supervivencia a los 11 meses del tratamiento era del 82%.

#### *Efectividad del Cyberknife en desórdenes funcionales: neuralgia del trigémino*

El trigémino (V par craneal) es el principal nervio sensitivo de la cabeza y es el nervio motor de la masticación. Está formado por tres ramas: oftálmica, maxilar superior y maxilar inferior.

La neuralgia del trigémino se caracteriza por breves y lancinantes paroxismos de dolor facial que duran segundos o minutos. Suele ser unilateral y se desencadena espontáneamente o por estimulación de ciertas zonas gatillo. Es recurrente, pudiendo reaparecer cada pocos minutos, durante semanas o meses. Tiene remisiones espontáneas durante meses o años pero progresivamente los episodios de dolor se hacen más frecuentes y duraderos. Su origen puede ser idiopático o secundario a otra lesión.

La primera opción de tratamiento universalmente aceptada es la farmacológica. La cirugía se emplea si fracasa el tratamiento farmacológico. Los fármacos suelen ser efectivos inicialmente, pero a menudo pierden eficacia al cabo del tiempo, requiriendo una solución quirúrgica (25-50 % de los pacientes diagnosticados de neuralgia del trigémino idiopática). Las técnicas quirúrgicas son variadas: técnicas de descompresión microvascular, métodos lesivos percutáneos: Inyección de glicerol en el ganglio de Gasser, Compresión del ganglio de Gasser mediante un catéter-balón, Rizotomía estereotáxica por radiofrecuencia o por crioterapia.

La radiocirugía estereotáxica en la neuralgia del trigémino está en fase de desarrollo y se ha aplicado fundamentalmente con Gammaknife. En una revisión sistemática<sup>17</sup> sobre la aplicación de Gammaknife en la neuralgia del trigémino primaria, atípica y secundaria a esclerosis múltiple, analizan la eficacia y seguridad del gammaknife en el control del dolor y las tasas de recurrencia del dolor. En el seguimiento de media 17.8 meses la respuesta al alivio completo del dolor varían entre un 33%-90%. Las tasas de recurrencia varían entre el 0%-34% con media del 14.4% en un periodo de seguimiento de 6 meses-26 meses.

Solo 1 estudio analiza la aplicación del Cyberknife en la neuralgia del trigémino. **Romanelli P et al**<sup>22</sup> presentan los resultados preliminares de un estudio de escala de dosis aplicando Cyberknife en 10 pacientes con neuralgia del trigémino refractaria a tratamiento médico. Los pacientes seleccionados no eran candidatos a cirugía por la edad o por contraindicaciones de la misma o bien rehusaron intervenir. Administran entre 60-70Gy en una longitud del nervio trigémino de 8 mm y obtienen en el seguimiento de 2-6 meses alivio del dolor en el 70% de los casos y una desaparición completa del dolor en un 40%. Este estudio no describe ni las características de los pacientes ni el tipo de neuralgia del trigémino ni los instrumentos utilizados para medir el dolor. No analizan la tasa de recurrencia.

#### *Efectividad del Cyberknife en tumores pancreáticos*

Koong et al<sup>20</sup> realizan un ensayo clínico fase I en 15 pacientes con cancer pancreático localmente avanzado. Utilizan un protocolo de escala de dosis para definir la dosis única más efectiva y segura en el control local de estos tumores. Realizan un seguimiento clínico, bioquímico con marcadores tumorales y radiológico con TAC. En sus resultados preliminares obtienen que los pacientes que reciben dosis de 25Gy presentan control local tumoral del 85.7%, aunque todos desarrollan progresión tumoral a distancia con una mediana de supervivencia de 8 meses. Los pacientes que reciben dosis de 20Gy presentan control local tumoral del 40% pero también todos con progresión a distancia y los que recibieron 15Gy presentan control local tumoral del 66% con progresión a distancia. Recomiendan a través de sus resultados preliminares la dosis única de 25Gy con escasa toxicidad aguda gastrointestinal para control local tumoral.

En las tablas de evidencia se resume la efectividad de estos estudios y la lectura crítica sobre la calidad de los mismos (Anexo 7).

### **Seguridad del sistema Cyberknife**

Los efectos adversos y complicaciones de los Sistemas de Radiocirugía pueden ser inmediatos o tardíos, temporales o permanentes, agudos o crónicos<sup>5</sup>.

La toxicidad de las radiaciones ionizantes sobre los tejidos sanos está determinada fundamentalmente por el volumen irradiado, la dosis total, la dosis por fracción y la duración del tratamiento.

Todos los estudios revisados evalúan la seguridad de la tecnología del sistema Cyberknife. Estos estudios encuentran que esta tecnología presenta escasas complicaciones atribuibles a la radiocirugía, es bien tolerada en general por los pacientes y muy pocos pacientes desarrollan complicaciones por la implantación de marcadores radio-opacos<sup>19,23</sup>.

Ningún estudio atribuye la mortalidad a Cyberknife.

En la tabla 7 se resume las complicaciones asociadas al Cyberknife encontradas en los estudios evaluados.

*Tabla 7. Complicaciones después de la aplicación de radiación con Cyberknife*

Complicaciones	Nº de pacientes/ total	Referencia
Edema cerebral	17 / 48	Shimamoto 2002
Radionecrosis	4 / 46	Sato 2003
Deficits neurológicos hemiparesias	3 / 48	Shimamoto 2002

Disestesias	1 / 10	Romanelli 2003
Déficit de pares craneales:pérdida de audición, atrofia lingual, ronquera	2 / 13	Lim 2004
Nauseas	5 / 34	Pham 2004
Vómitos	3 / 34	Pham 2004
Parotiditis aguda	2 / 115	Gerszten 2004
Alteraciones en la visión	1 / 34	Pham 2004
Diarrea	1 / 15	Koong 2004
Dolor abdominal	2 / 15	Koong 2004

### *Seguridad en tumores de la columna vertebral*

Las complicaciones de la aplicación del tratamiento fueron escasas. Los pacientes toleraron y completaron el tratamiento. En algunos pacientes con lesiones lumbares presentaron náusea ligera transitoria por irradiación del estómago, esto llevó a fijar el máximo de dosis en 8Gy en intestino para evitar la toxicidad. 1 paciente presentó durotomía durante la implantación de las semillas radio-opacas y requirió cirugía para la reparación de la duramadre. 2 pacientes con lesiones cervicales altas presentaron episodio de parotiditis transitoria. Ningún paciente desarrolló mielopatía inducida por radiación en los 7 meses de seguimiento.

### *Seguridad en tumores cerebrales*

Los resultados en seguimientos a corto plazo encuentran al Cyberknife seguro para tratar tumores cerebrales, incluso tumores próximos a estructuras radiosensibles como quiasma óptico, cintillas ópticas y nervio óptico. Ningún estudio asocia neuropatía óptica por radiación.

Los efectos adversos atribuidos a la radiación en esta localización son: necrosis de tejidos adyacentes, edema tisular y déficits neurológicos.

Un estudio<sup>27</sup> en el seguimiento de 4-18 meses en pacientes con gliomas y glioblastomas con volumen tumoral entre 5.3-26.9 ml y dosis fraccionada en 3 o 6 sesiones, encuentra un 8.6% de necrosis postradiación pero el tratamiento fue conservador en la mitad de los pacientes. La necrosis post radiación es considerada una reacción tardía y es debida a cambios vasculares. El volumen de tejido cerebral, la dosis por fracción y la dosis total administrada son factores decisivos en la aparición de la necrosis por radiación.

Un estudio<sup>29</sup> refiere en tumores proximos a la vía optica complicaciones agudas ocurridas dentro de las primeros días postratamiento atribuidas al edema: el 15% de los pacientes presentaron nauseas transitorias, el 9% vómitos y el 3% visión borrosa y diplopia. Otro estudio<sup>32</sup> en el seguimiento radiológico de 6 meses de mediana en pacientes con metástasis cerebrales y volumen tumoral  $\geq 1\text{cm}^3$  refieren 35,4% de edema no sintomático y no encuentran diferencias entre la dosis administrada (única o fraccionada) y el desarrollo de edema.

Los déficits neurológicos secundarios a radiación ocurren en pocos pacientes y en un solo estudio<sup>32</sup> que evalúa la seguridad del Cyberknife en metástasis cerebrales. El 6,25% desarrollan he-

miparesias que mejoran con la administración de corticoides. En los resultados de estos pacientes no se especifica ni el volumen tumoral, ni el tamaño, ni la localización de estos tumores, ni la dosis, ni la pauta administrada.

#### *Seguridad en la neuralgia del trigémino*

En el estudio de Romanelli, el 10% de los pacientes presentan disestesias en el seguimiento de 2 meses tras la administración de dosis media de 64.3Gy y no aparece ninguna otra complicación.

En la revisión sistemática sobre Gammaknife aplicando dosis entre 35-90Gy a 1757 pacientes, la complicación específica mas frecuentemente encontrada son las parestesias (1.9%), seguidas de las disestesias (1.4%).

#### *Seguridad en tumores pulmonares*

Las complicaciones relacionadas con la radiación en tumores pulmonares no fueron importantes (grados < a 3 en la escala de toxicidad RTOG35 , Grupo de Radioterapia Oncológica). El 17.4% presentaron complicaciones por la implantación de marcas radio-opacas, neumotorax y un paciente exacerbación de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los pacientes no tuvieron leucopenia ni esofagitis por radiación ni pneumonitis en el periodo de seguimiento de 1-26 meses, media 7 meses. Los cambios intersticiales en el tejido pulmonar radiado se producen de forma tardía, el corto seguimiento del estudio no permite conocer este efecto a largo plazo.

En una revisión sistemática<sup>2</sup> encuentran frecuente la aparición de pneumonitis y formación de fibrosis en tejido pulmonar radiado en periodos de seguimiento entre 2 y 82 meses y aplicando dosis en una única sesión y fraccionada con sistemas LINAC.

#### *Seguridad del Cyberknife en tumores pancreáticos*

De acuerdo a los criterios de RTOC<sup>35</sup> los efectos gastrointestinales no son significativos: Grado 1 el 13,3% de los pacientes que presentaron nauseas en menos de 24h tras la radiación; Grado 2 el 20%, presentando diarrea y dolor abdominal moderado que requirió el uso de analgésicos.

#### *Seguridad del Cyberknife en tumores del Glomus Yugular*

El 15,4% de los pacientes presentó síntomas transitorios de deficits de pares craneales como pérdida de audición, atrofia lingual y ronquera al mes y a los 2 meses del tratamiento.



## Aspectos económicos del Cyberknife

### Revisión de la evidencia económica existente

Respecto a la evidencia sobre la eficiencia del dispositivo CyberKnife no se ha hallado ninguna evaluación económica y únicamente se ha hallado un informe que realiza un estudio de costes publicado en Canadá que evalúa las diferentes técnicas de radiocirugía estereotáxica<sup>36</sup>. En el informe se concluye que el tratamiento con CyberKnife es ligeramente más costoso que con las otras alternativas evaluadas (acelerador lineal y Gamma-Knife). La tabla 8 resume los resultados hallados en el citado informe respecto al coste por paciente tratado con las diferentes unidades de irradiación.

Tabla 8. Coste por paciente tratado (€) mediante radiocirugía estereotáxica según dispositivo\*

Pacientes/año	Dispositivo		
	Acelerador lineal	Gamma-Knife	CyberKnife
100	10.259	10.668	11.511
115	8.921	9.277	10.009
130	7.892	8.206	8.854
150	6.840	7.112	7.674
175	5.863	6.096	6.578
200	5.130	5.334	5.756
225	4.559	4.741	5.572
250	4.104	4.267	4.604
275	3.730	3.879	4.186

\* la conversión de los datos originales de dólares canadienses a euros se ha realizado a un tipo de cambio de 0.633.

### Cálculo del hipotético coste por paciente tratado en el Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid

El objetivo del presente epígrafe es realizar una estimación de lo que podría suponer, en términos económicos, el tratamiento de un paciente mediante el dispositivo Cyberknife para el sistema sanitario público de la Comunidad de Madrid. Para la realización de la citada estimación se han tenido que realizar una serie de supuestos para una serie de variables y de datos al no poder hallar la información necesaria. Esta utilización implica que los resultados de la estimación se han de interpretar y valorar con una cautela adicional a la necesaria siempre que se trata de estimaciones y cálculos hipotéticos.

A continuación se detalla el método de cálculo utilizado así como los datos utilizados y supuestos realizados. Se han valorado cuatro tipos de coste; el del dispositivo, el del personal necesario para su funcionamiento, el coste de la instalación del dispositivo y el coste de los materiales fungibles necesarios para el tratamiento de tumores extracraneales.

**Coste de la Unidad de Irradiación:** la empresa proveedora proporcionó una serie de precios, relativos al dispositivo principal y a una serie de accesorios. Se determinó que el equipamiento necesario para ofrecer el tratamiento consistía en el sistema CyberKnife, el sistema Synchrony, una

segunda estación de trabajo adicional, un dispositivo para realizar la fusión de imágenes (CyRIS InView) y el instrumental para la implantación de las marcas fiduciarias. También se valoró los costes que durante la vida útil del dispositivo (12 años) se comprometían con la adquisición del mismo; el contrato de mantenimiento y la licencia (de vigencia anual) del software necesario para la realización de la fusión de imágenes. Según la información proporcionada por la empresa proveedora existen 4 tipos de contratos de mantenimiento. En este análisis se ha optado por el tipo de contrato de mantenimiento preventivo que incluye asistencia técnica, recambios y mano de obra. Estos gastos futuros se han descontado a una tasa del 3%. En la tabla 9 se desglosan los valores utilizados.

Tabla 9. Costes de los componentes del dispositivo

Componente	€
Sistema de radiocirugía esterotáxica CyberKnife®	3.300.000
Sistema Synchrony™	300.000
Instrumental implantación marcas fiduciarias	4.737
Estación de trabajo adicional	62.500
Estación fusion imagines CyRIS™ InView	40.000
Licencia software CyRIS™ InView (a partir 2º año)	8.438
Contrato de mantenimiento preventivo, asistencia técnica, recambios, y mano de obra (a partir 2º año)	260.000

A partir de estos valores y combinándolo con la vida útil del dispositivo se obtuvo el coste anual del mismo.

**Personal necesario:** a partir de un informe de evaluación realizado en Canadá<sup>36</sup> y tras consultar a diversos expertos se ha obtenido la información sobre profesionales necesarios en una unidad de cirugía esterotáxica durante un año, que se muestra en la siguiente tabla 10.

Tabla 10. Personal sanitario unidad radiocirugia

Profesionales (unidad especializada 1 año)	Nº Profesionales
Enfermera clínica	1
Técnicos de radiología	2
Oncólogo radioterápico	1
Cirujano	1
Físico medico	1

Este cálculo se realizó para una carga de trabajo de entre 100 y 200 pacientes anuales. Combinando estos datos con las retribuciones de estos profesionales en la Comunidad de Madrid<sup>37</sup>, se obtiene el coste anual por este concepto. Para estimaciones con un número de pacientes superior a 200 se ha considerado un crecimiento del coste de la partida de profesionales lineal.

**Coste de la instalación del dispositivo:** No se han hallado datos acerca del coste que puede suponer la construcción o adaptación de un espacio para la instalación de un dispositivo como el aquí analizado en España. El informe anteriormente citado<sup>36</sup> estimaba este coste en 550.000 dólares canadienses (casi 350.000 euros con el tipo de cambio actual), mientras otra publicación<sup>10</sup> afirmaba que este coste estaría entre 500.000 y 750.000 dólares americanos (entre 400.000 y 600.000 euros con el tipo de cambio actual). Estos valores no se pueden trasladar al contexto del sistema sanitario de la Comunidad de Madrid, por lo que se ha hecho el análisis con tres valores diferentes, 200.000, 400.000, y 600.000 euros, para que los resultados cubriesen el mayor espectro de posibilidades. Se ha supuesto una utilización de la instalación durante un periodo de 25 años.

**Coste de los materiales fungibles necesarios para el tratamiento de tumores extracraneales:** Este material necesario son unas marcas radiopacas para el tratamiento de tumores extracraneales y material específico para tratar pacientes (de un único uso) mediante el sistema Synchrony.

Existen otros costes que no han sido considerados en este análisis, como por ejemplo el coste de las mascarillas termoplásticas para el tratamiento de los tumores intracraneales o los colchones-cuna para tumores extracraneales. Tampoco se ha valorado el coste de personal no sanitario (limpiadores, celadores, etc.) necesario para desarrollar la actividad, así como la parte correspondiente del coste de los servicios generales del centro donde se ubicase la unidad de cirugía estereotáxica. Se ha considerado que la cuantía de estos costes no debe ser elevada en relación al coste total y por lo tanto su no inclusión no influiría excesivamente en el resultado del coste por paciente tratado.

### Resultados

Se muestran en la tabla 11 los valores obtenidos de coste por paciente tratado suponiendo un volumen de 150 pacientes anuales y que en la mitad de estos pacientes el tumor está localizado en el cuerpo y por lo tanto se tratan mediante el sistema Synchrony, en los tres escenarios comentados anteriormente variando el coste de la instalación del dispositivo.

Tabla 11. Coste medio por paciente tratado (150 pacientes anuales)

Escenarios (según coste instalación en €)	Coste por paciente tratado € (150 pacientes anuales)
400.000	5.267
200.000	5.214
600.000	5.321

El hecho de que las diferencias entre los tres escenarios sean mínimas se debe a que el periodo supuesto de utilización de la instalación es muy elevado, 25 años. Por lo cual en los posteriores resultados únicamente se presentan aquellos del escenario en el cual el coste de la instalación es de 400.000 euros.

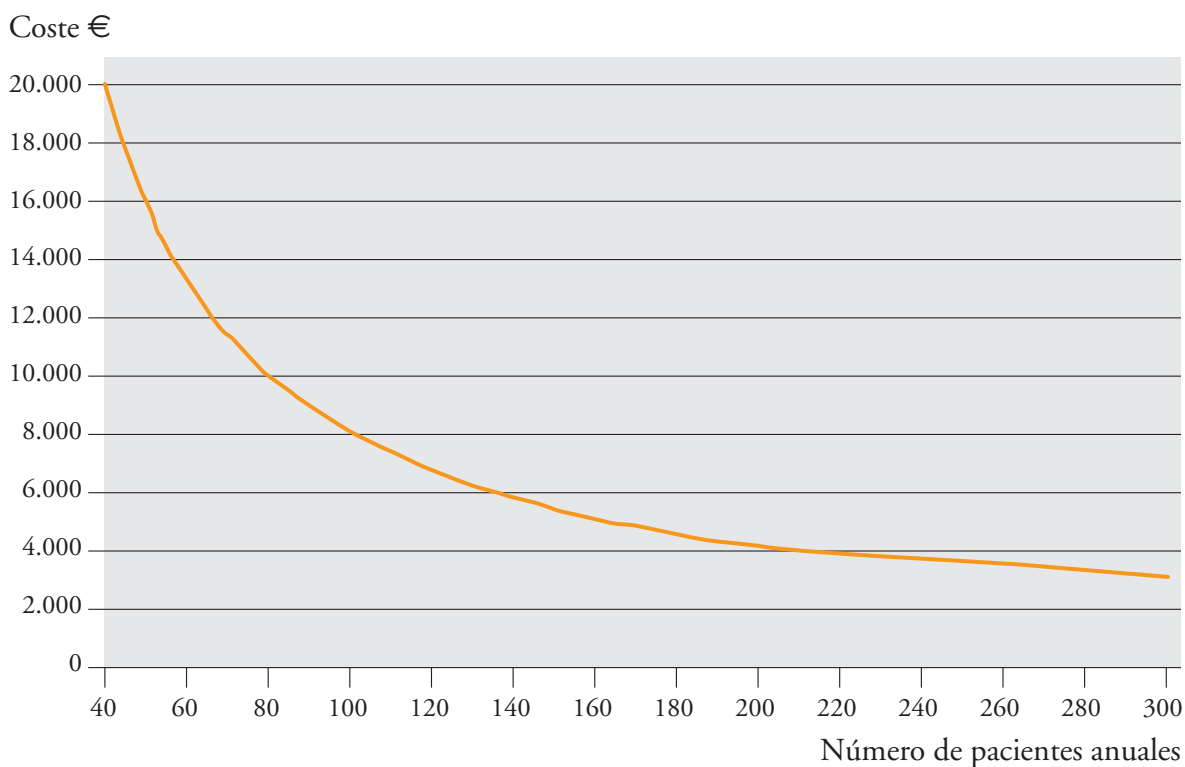
Si se desglosa el coste por paciente tratado según las partidas, se constata que el coste del dispositivo es el de mayor importancia seguido del coste de los profesionales y del coste del mantenimiento del dispositivo, tal como se visualiza en la siguiente tabla 12.

Tabla 12. Desglose del Coste medio por paciente tratado según partidas

Partida	Porcentaje sobre el total
Dispositivo	39,10%
Mantenimiento	26,20%
Instalación	2,03%
Profesionales	31,08%
Fungibles	1,60%
<b>Total</b>	<b>5.267 €</b>

Como se ve en el anterior desglose, las partidas de costes más importantes tienen las características de ser costes fijos, que no varían según el número de pacientes tratados (el coste de los profesionales varía, pero solo a partir de 200 pacientes). Por lo tanto, el número de pacientes tratados anualmente influirá mucho en el coste por paciente tratado. Esto se refleja en la figura 2 donde se muestra el gráfico el coste por paciente tratado según el número total de pacientes tratados en un año.

Figura 2. Coste por paciente tratado



Si solo se tratasen 100 pacientes en un año, el coste por paciente casi sería de 8.000 euros, mientras que si el número de pacientes tratados ascendiese a 300, esta cifra se reduciría considerablemente, con un valor ligeramente superior a 3.000 euros.

## Instalación de un dispositivo Cyberknife en el Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid

Al considerar la necesidad de instalación de un dispositivo como el evaluado se ha de tener en cuenta el coste del mismo, y específicamente el coste por paciente tratado. Y como se ha visto en el anterior epígrafe, la variación en el coste por paciente tratado depende del número de pacientes tratados (tal como se han realizado los cálculos en el periodo de un año).

Estimar la necesidad no cubierta de estos tratamientos en el sistema sanitario de la Comunidad de Madrid es complicado. Es cierto que existe un determinado número de tratamientos financiados por el sistema pero realizados en entidades privadas (vía concierto) que si se dispusiese del CyberKnife no se tendrían que concertar. Pero se trata de un número bastante reducido de tratamientos, 53 y 32 en los años 2003 y 2004 respectivamente, lo que por si solo no justificaría, siguiendo criterios de coste por paciente, la necesidad del dispositivo.

No es posible estimar si existe una demanda de este tipo de tratamientos no cubierta, es decir pacientes en los cuales estaría indicado el tratamiento pero que restricciones de capacidad de los dispositivos instalados no permitiesen proporcionarlo. Pero el hecho de que en los últimos años el número de tratamientos de radiocirugía esterotáctica en los dos hospitales públicos en los que están instalados estos dispositivos fuese del orden de 70-80 anuales conjuntamente, permite aventurar que no existe la situación de demanda no cubierta. Por este mismo motivo, aunque se considerase la adquisición de un Cyberknife como sustituto de un dispositivo actual, la cifra de pacientes tratados en un año no sería muy elevada, incluso teniendo en cuenta los tratamientos que actualmente se concertan.

Estas consideraciones respecto al número de pacientes tratados en un año no tienen en cuenta el hecho de que se están investigando nuevas áreas de aplicación del CyberKnife, sobre todo en el tratamiento de tumores extracraneales. Si se confirma este hecho implicaría un mayor número de beneficiarios de este tipo de tratamientos que los que actualmente se están tratando con los dispositivos de radiocirugía esterotáctica disponibles en el Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid. No ha sido posible estimar esta cifra de aumento de beneficiarios pero en el caso de que fuese elevada, el coste por paciente tratado, intracraneales o extracraneales, mediante CyberKnife se reduciría considerablemente, tal como se muestra en el grafico anteriormente mostrado.

## Discusión

### Discusión de la Metodología del Informe

La búsqueda bibliográfica se realizó en un principio centrada únicamente en el sistema Cyberknife. Posteriormente se amplió a sistemas de radiocirugía estereotáxica debido a que los estudios que fueron encontrados sobre el Cyberknife no comparaban con otros sistemas de radiocirugía y se pretende conocer los resultados obtenidos con otros sistemas de radiocirugía para los casos similares tratados con Cyberknife.

La estrategia de la búsqueda no incluyó el Ciclotrón al ser un sistema de radiocirugía poco utilizado, caro y no incorporado a nuestro Sistema Sanitario.

La búsqueda en el Cyberknife fue sin límites en el año de publicación y sin limitar por el tipo de diseño de los estudios porque al ser una tecnología recientemente incorporada en el mercado se quiere recoger los estudios realizados. En cambio los otros modelos de sistemas de radiocirugía llevan más de 10 años implantados en el mercado y se han realizado diversos estudios y varios informes de evaluación. Se decidió incluir sólo los estudios con nivel de evidencia alto, ensayos clínicos y estudios observacionales debido a que se disponen de revisiones sistemáticas actuales de Gammaknife y LINAC. En estas revisiones informaban que las conclusiones de los estudios había que tomarlas con cautela debido al bajo nivel de evidencia encontrado en los estudios, la mayoría eran series de casos y tamaño muestral pequeño.

### Discusión de los Resultados del Cyberknife

- El **nivel de evidencia** que proporcionan los estudios revisados es bajo (nivel de evidencia 3 de SIGN) y con deficiencias metodológicas:
  - Los estudios son series de casos en su mayoría y dos constituyen la fase I de un ensayo clínico.
  - En la mitad de los estudios el diseño es retrospectivo.
  - En general el tamaño muestral es reducido, excepto en un estudio con muestra de 115 pacientes (Gerszten 2004) y alguno es una descripción de un solo caso (Deguchi K 2002).
  - En la mayoría de los estudios se desconoce si los participantes constituyen una muestra representativa de la población diana. No se describen con claridad los criterios de inclusión y exclusión. El periodo de reclutamiento de los pacientes no es definido claramente en algunos estudios.
  - Los participantes se suelen incorporar en los estudios en diferente estado de progresión de la enfermedad. Los pacientes presentan tumores benignos o malignos de manera que dentro del mismo estudio aplican el Cyberknife de forma curativa o paliativa. Otras veces los pacientes han recibido previamente otras terapias como cirugía, radioterapia u otros sistemas de radiocirugía y el Cyberknife se aplica como terapia complementaria o como terapia alternativa dentro del mismo estudio.
  - En algunos estudios retrospectivos no se informa de los sujetos no respondedores pudiéndose cometer sesgos.

- Los Ensayos clínicos encontrados no son aleatorizados ni ciegos, constituyen la fase I de un ensayo clínico y proporcionan únicamente información preliminar sobre el efecto y la seguridad del Cyberknife para orientar la pauta de dosis de radiación más apropiada en el adenocarcinoma pancreático y para determinar la técnica más adecuada en el control de la respiración en tumores pulmonares.
- La **valoración de las terapias** en los pacientes oncológicos se centra en variables biomédicas fundamentalmente la tasa de respuesta, el intervalo libre de enfermedad, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes<sup>38</sup>.
  - En los estudios identificados la principal medida de resultado es el control tumoral y no informan de otras variables relevantes. La calidad de vida es escasamente medida en los estudios a pesar de aplicar en la mayoría de los casos el Cyberknife como terapia paliativa. La supervivencia sólo es analizada estadísticamente con un análisis de supervivencia en 2 estudios. La mayoría de los estudios aplican el término supervivencia para referirse a la proporción de pacientes vivos en un periodo determinado, sin tener en cuenta el tiempo en que cada paciente es incluido en el estudio y sin tener en cuenta el tiempo de participación en el estudio. Otras veces aplican el término de supervivencia mediana para referirse al tiempo mediano de supervivencia de los pacientes en un periodo de seguimiento sin especificar cómo han obtenido los resultados.
  - Las medidas de resultados utilizadas en muchas ocasiones no son claramente descritas: Pocos estudios especifican como han valorado el control tumoral (reducción, desaparición o estabilización en el tamaño tumoral), no describen la escala utilizada para medir el dolor, o no informan de los cambios de los niveles hormonales en tumores secretores.
- Los estudios identificados no disponen de un grupo de control que compare el Cyberknife con otras tecnologías. En ausencia de ensayo clínicos aleatorizados que comparen el Cyberknife con la resección quirúrgica o radioterapia convencional o con otros sistemas de radiocirugía, es difícil valorar la eficacia de esta modalidad de tratamiento para los casos similares.
- La **efectividad** también es difícil valorarla y compararla con otros sistemas de Radiocirugía debido a varias razones:
  - El tipo de diseño de los estudios y el carácter retrospectivo en el 50% de ellos no es el adecuado para establecer relaciones causa-efecto.
  - La heterogeneidad de las variables que aportan los diferentes estudios dificultan la comparación de los resultados dentro del mismo estudio y entre estudios:
    1. El tratamiento es aplicado en dosis única o fraccionada, con intención curativa o paliativa, como tratamiento complementario o alternativo a otras terapias. Las dosis también son heterogéneas. El tiempo entre la aplicación de Cyberknife y otras terapias en la mayoría de las veces no se especifica quedando confuso la atribución del efecto de cada tratamiento. A veces se aplican dos tipos de sistemas de radiocirugía LINAC y Cyberknife y no presentan los resultados de forma separada sino conjunta lo que impide conocer el efecto del tratamiento por técnica aplicada.
    2. Las lesiones tratadas son diferentes bien porque presentan distinta histología tumoral, diferente tamaño, diferente grado de agresividad distinta localización o distinto número de lesiones. Otras veces no se define claramente el tipo de lesión que podría tener

diferente respuesta terapéutica como es el caso de los pacientes tratados por neuralgia del trigémino.

- Los seguimientos se realizan fundamentalmente a corto plazo y varían entre 1 mes - 77 meses. Los resultados podrían modificarse en seguimientos más largos en los tumores de crecimiento lento y en las lesiones con tendencias a recidivar.
- La mayoría aportan los resultados para el conjunto de indicaciones, y no separan los resultados por tipo de tumor o tipo de sistema radioquirúrgico empleado, por lo que no se puede determinar la eficacia de la tecnología en cada posible indicación y ni por técnica de aplicación.
- La mayoría de las investigaciones clínicas han sido realizadas en la Universidad de Stanford y en ellas participan Adler y colaboradores que tienen intereses con la compañía Accuray. Este hecho puede influir en la sobreestimación del efecto beneficioso del Cyberknife.
- Las áreas de aplicación del Cyberknife se han extendido a nuevas localizaciones: lesiones próximas a órganos críticos (medula espinal y aparato óptico), a tumores sólidos extracraneales y en pacientes de grupos edad diferentes:
  - Un estudio aplica el Cyberknife en la población infantil con tumores malignos cerebrales (Giller), obteniendo una tasa de control tumoral baja pero sin toxicidad por radiación. Esta tasa de control baja podría explicarse por la agresividad de los tumores tratados pero también porque la dosis y forma de administración no es la adecuada. Es necesario estudios con diseños apropiados y seguimientos más a largo plazo que evalúen más a fondo la dosis adecuada terapéutica y la dosis tóxica en niños.
  - El Cyberknife también se ha aplicado a lesiones periópticas. La incidencia de neuropatía óptica después de radiocirugía está relacionada con el total de dosis administrada, fraccionamiento de dosis y volumen de lesión a tratar. Las dosis homogéneas son importantes porque la localización precisa del quiasma óptico y nervios a menudo desplazados puede ser difícil de detectar en lesiones periópticas extensas. Estudios retrospectivos asocian mayores tasas de complicación cuando se administra dosis mayores de 50Gy en radioterapia convencional o 8 Gy administrados en una única fracción. La limitación de la dosis en el nervio óptico puede comprometer la efectividad en el control del tumor. La tolerancia del aparato óptico y el tiempo hasta que aparezca neuropatía después de radiocirugía todavía no está bien establecido; algunos autores sugieren que el seguimiento postradiación debe ser más de 2 años en cambio otros autores sugieren que no es necesario más allá de los 3 años. El sistema Cyberknife parece ser una terapia segura a corto plazo en lesiones próximas a la vía óptica. Se requieren estudios con tamaño muestral más grande y con seguimientos más largos para determinar el control tumoral y los efectos tardíos en el aparato óptico. La mayoría de los pacientes habían sido tratados previamente con cirugía o radioterapia convencional lo que puede disminuir el umbral de dosis necesaria para dañar el nervio óptico. La neuroimagen es esencial en la planificación del tratamiento y diagnóstico de neuropatía por radiación. La planificación del tratamiento con un tipo u otro de neuroimagen puede influir en lesionar el nervio óptico, cuando incorpora RMN la probabilidad de lesionarlo es menor que si únicamente se utiliza TAC. (Chenery 1998). En los estudios con Cyberknife no definen claramente en la planificación el número de pacientes en los que se realiza RMN.



- El uso del Cyberknife se ha extendido a tumores sólidos extracraneales como los tumores pulmonares, pero numerosas variables de tratamiento son actualmente desconocidas: criterios de selección de pacientes, dosis óptima de radiación, algoritmos de planificación del tratamiento, técnica para compensar los movimientos respiratorios, si la radiocirugía debería ser combinada con otras modalidades de tratamiento como la quimioterapia.

## Conclusiones

- El Cyberknife constituye un nuevo modelo de Sistema de Radiocirugía sin marco estereotáxico. Se diferencia técnicamente de los Sistemas de Radiocirugía convencionales porque combina la tecnología robótica con los avances en procesamiento de imágenes computarizado para aplicar radiación guiada por imagen en tiempo real. Esta tecnología parece ofrecer ciertas ventajas sobre el paciente con respecto a los Sistemas convencionales de Radiocirugía:
  - La técnica no es invasiva. No utiliza marcos estereotáxicos fijos al cráneo como sistemas de referencia para localización de la lesión sino puntos radiográficos internos como la anatomía ósea o marcas fiduciales implantadas próximas a la lesión.
  - El brazo robótico lleva incorporado el acelerador lineal y tiene gran flexibilidad de movimiento para mejorar la accesibilidad al volumen blanco.
  - Los tubos de radiodiagnóstico permiten obtener en tiempo real imágenes con la posición de la lesión durante el tratamiento.
- El Cyberknife es una tecnología muy reciente en rápido desarrollo y actualmente se siguen investigando nuevas áreas de aplicación. Hay pocos estudios publicados en humanos que evalúen su efectividad clínica y seguridad.
- El nivel de evidencia encontrado en los estudios es bajo. El tamaño muestral en general ha sido reducido y la definición de variables de resultados como control local tumoral, control de enfermedad o supervivencia de los pacientes no están especificadas en muchos casos. Los estudios no han tenido en cuenta resultados importantes como la calidad de vida de los pacientes cuando el Cyberknife se aplica de forma paliativa.
- Los estudios no disponen de grupo control para comparar el Cyberknife con otras terapias alternativas como cirugía, radioterapia convencional u otros sistemas de Radiocirugía.
- El seguimiento de los pacientes en la mayoría de los estudios ha sido en general corto. Los resultados podrían modificarse en seguimientos más largos.
- Los resultados se presentan de forma global sin separar por tipo de técnica empleada o patología tratada siendo difícil determinar las indicaciones concretas para las cuales se obtendría un mayor beneficio en cuanto control local tumoral, control de enfermedad y supervivencia.
- Los estudios de las diferentes patologías tratadas, están investigando la dosis más adecuada y su forma de administración, única o fraccionada para obtener los mejores resultados con mínimos efectos adversos.
- El Cyberknife se ha aplicado en la mayoría de los pacientes como terapia complementaria a cirugía o radioterapia convencional sin describir el tiempo de aplicación entre una técnica y otra, siendo difícil la valoración independiente del Cyberknife.
- Las tasas de control local de los tumores tratados con Cyberknife son altas a corto plazo y las complicaciones por radiación han sido escasas, no importantes y reversibles en general con medicación. La combinación hipotética de alta precisión de tratamiento, conformalidad y homogeneidad de la dosis administrada teóricamente permiten la disminución muy importante de dosis no deseadas en órganos críticos y proporcionar un mayor control local de la lesión.

- El Cyberknife se ha aplicado fundamentalmente en tumores cerebrales primarios y metastásicos.
- Las indicaciones para el Cyberknife están todavía en fase de investigación. El Cyberknife ha abierto la posibilidad de tratar radioquirúrgicamente tumores extracraneales, lesiones próximas a estructuras críticas radiosensibles como médula espinal y aparato óptico, tumores complejos no abordables quirúrgicamente o con radioterapia convencional. Pero es necesario que se lleven a cabo nuevos trabajos de investigación con mayor calidad metodológica y seguimientos más largos para poder evaluar la eficacia y seguridad del Cyberknife. Además son necesarios estudios adicionales que investiguen las dosis óptimas de radiación y técnicas de compensación de movimientos respiratorios en tumores móviles influenciados por el ciclo respiratorio.
- Respecto a cuestiones económicas, al ser más cuantiosas las partidas de costes relacionadas con la compra, instalación y mantenimiento del dispositivo (costes fijos), el coste por paciente tratado depende del número de pacientes que se traten anualmente. Por este motivo, el recomendar o no la adquisición del dispositivo evaluado según criterios económicos en la Comunidad de Madrid dependerá de las necesidades clínicas existentes.

## Anexo 1. Características Técnicas de los Sistemas de Radiocirugía<sup>5,39,40</sup>

	Gammaknife	Aceleradores Lineales	Cyberknife
Lesiones	Lesiones pequeñas < 2mm próximas a estructuras críticas: nervios craneales, quiasma optico Lesiones intracraneales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesiones pequeñas y medianas de más de 15 mm</li> <li>Lesiones intracraneales y extracraneales</li> </ul>	No definición de tamaño Lesiones intracraneales y extracraneales
Sistemas de Localización e inmovilización	Invasivo <ul style="list-style-type: none"> <li>Marcos estereotáxicos fijados a la cabeza con clavos</li> </ul>	Invasivo <ul style="list-style-type: none"> <li>Marcos estereotáxicos fijados a la cabeza</li> </ul> No invasivos	No invasivos
Dosis	Única	Única / fraccionada	Única / fraccionada
Colimadores	Cuatro Tipos:4,8,14 y 18mm	Varios tamaños: 5 mm hasta 35 y 40 mm de diámetro Colimadores multilámina	Varios tamaños: 5 mm - 60 mm
Radiación	Tipo:Radiación gamma Energía:1.17 MeV-1.33MeV Fuentes de Co se agotan con el paso del tiempo. Necesario cargar nuevas fuentes dentro del sistema Almacenaje de producto radiactivo dentro del sistema Reposición de la fuente de Cobalto (cada 8 años)	Tipo: Rayos X Energía: 1-25 MeV energía del haz es constante, sin sufrir reducciones con el paso del tiempo No almacenaje de producto radiactivo en el acelerador	Tipo: Rayos X Energía: 6 MeV No almacenaje de producto radiactivo en el acelerador
Precisión	0.2 mm	< 0.2 mm según modelo de LINAC	1.1-0.3 mm (lesiones cerebrales) 1.8-2.5 mm (tumores móviles)
Configuración	Múltiples fuentes fijas (201 fuentes concéntricas) Paciente estacionario	Fuente móvil Mesa tratamiento móvil	Fuente móvil Mesa tratamiento móvil en varios ejes
Disponibilidad de los Equipos	Unidades de radiación de dedicación exclusiva Gammaknife	Aceleradores lineales adaptados y aceleradores dedicados exclusivamente a Radiocirugía	Unidades de radiación de dedicación exclusiva Cyberknife
Tiempo de tratamiento	30 - 90 minutos	30 - 90 minutos	30 - 90 minutos

## Anexo 2. Niveles de evidencia científica según la clasificación de SIGN

- 1++ Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.
- 1+ Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo.
- 1- Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto.
- 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-controles. Estudios de cohortes o casos-controles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2+ Estudios de cohortes y casos-controles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
- 2- Estudios de cohortes y casos-controles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3 Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos).
- 4 Opinión de expertos.

*Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook (Section 6: Forming guideline recommendations), SIGN publication n° 50, 2001.*

### Anexo 3. Checklist para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas

	Si	No se	No
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?			
2. ¿Fueron apropiados los criterios para la inclusión de los artículos a seleccionar?			
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?			
4. ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?			
5. ¿Es reproducible la evaluación realizada para la inclusión y exclusión de estudios en la revisión?			
6. ¿Existe suficiente homogeneidad entre los estudios como para sintetizarlos en una revisión?			
7. ¿Cuál es el resultado final de la revisión?			
8. ¿Cuán precisos son los resultados?			
9. ¿Son aplicables los resultados a nuestros pacientes?			
10. ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes para tomar la decisión?			
11. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?			

Fuente: Oxman AD, Guyatt GH et al<sup>14</sup>. *User's Guides to The Medical Literature VI. How to use an overview.*

## Anexo 4. Checklist para evaluar la calidad metodológica de los estudios

Criterio	Si	No	No claro
1. ¿Eran los participantes una muestra representativa seleccionada de una población relevante?			
2. ¿Se describen claramente los criterios de inclusión/exclusión de los pacientes?			
3. ¿Los participantes incorporaban el estudio en un punto similar en su progresión de la enfermedad? Homogeneidad en las características iniciales de la población de estudio			
5. ¿Todos los factores pronósticos importantes fueron identificados?			
6. ¿El diseño del estudio fue prospectivo?			
7. ¿El período del reclutamiento fue indicado claramente?			
9. ¿Los resultados fueron valorados de forma cegada?			
10. ¿El estudio fue emprendido por alguien experimentado en la ejecución del procedimiento?			
12. ¿Las medidas de resultados utilizadas fueron objetivas (validas y fiables)?			
13. ¿Todos los resultados importantes eran considerados?			
14. ¿El seguimiento es adecuado para detectar efectos importantes sobre resultados de interés?			
15. ¿La información fue proporcionada en los no-respondedores?			
17. ¿Los resultados principales fueron descritos claramente? (para permitir la reproducción)			

Fuente: Basado en el check list de Downs SH, Black. N<sup>15</sup>. *The feasibility of creating a checklist for the assesment of the methodological quality of randomised and non-randomised studies of health care intervention.*

## Anexo 5. Estudios excluidos

Autor	Estudio	Causa de exclusión
Gerszten P 2003	Cyberknife frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for benign tumors of the spine	Pacientes incluidos en los resultados del estudio Gerszten 2004
Gerszten P 2003	Evaluation of Cyberknife frameless real-time image-guided stereotactic radiosurgery for spinal lesions	Son los mismos pacientes del estudio Gerszten 2004 pero con un periodo de seguimiento menor
Inoue T 2001	Clinical experience of new stereotactic radiotherapy system named CyberKnife	Estudio en Japonés
Takano N 2001	Local therapy for stage IV advanced breast cancer with brain metastasis	Estudio en Japonés
Harada K 2000	Pediatric acoustic schwannoma showing rapid regrowth with high proliferative activity	El estudio cuenta la experiencia en un solo paciente con un tumor, schwannoma acústico y disponíamos de un estudio con más pacientes que evaluaba la efectividad y seguridad del Cyberknife en los schwannomas del acústico



## Anexo 6. Escalas de Calidad de vida en el paciente oncológico

### Escala de Karnofsky

100%	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad
90%	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves
80%	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70%	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo
60%	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades
50%	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
40%	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales
30%	Invalidez severa, hospitalización indicada
20%	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén
10%	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad
0%	Muerto

### Ecog Performance Status

Grado	ECOG
0	Actividad completa, puede cumplir con todos sus quehaceres al igual que antes de la enfermedad, sin ninguna restricción
1	Tiene que limitar las actividades que requieren esfuerzos, pero sigue siendo ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos ligeros o sedentarios, faenas caseras leves, labores de oficina
2	Ambulatorio y capaz de cuidarse, pero no de llevar a cabo cualquier trabajo. Tiene que quedarse acostado durante más del 50 % de las horas de vigilia
3	Sólo puede cuidarse en parte, encamado durante más del 50 % de las horas de vigilia
4	Totalmente inválido e incapaz de cuidarse, encamado por completo
5	Fallecido

*Fuente: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.*

## Anexo 7. Tablas de evidencia científica (Estudios incluidos)

Estudio	Gerszten P 2004
Diseño	Serie de casos prospectiva
Tamaño muestral	115 pacientes, 125 lesiones <b>Criterios de inclusión:</b> pacientes con edad > 18 años con Índice de Karnofsky $\geq$ 50 y con las siguientes características lesionales: tumores bien circunscritos, mínimo compromiso medular, lesiones radiadas previamente sin complicaciones por radiación, lesiones quirúrgicas recurrentes, con expectativa de vida corta excluidos para cirugía abierta, lesiones con difícil acceso quirúrgico, comorbilidad médica significativa que contraindique la cirugía, lesiones no requieren de técnicas estabilizadoras abiertas en columna. <b>Criterios de exclusión:</b> inestabilidad en columna vertebral y déficit neurológico secundario a compresión de estructuras.
Lesiones	Lesiones tumorales en columna vertebral: 45 cervicales, 30 torácicos, 36 lumbares, 14 sacrales 108 metástasis y 17 tumores benignos: 6 Neurofibromas, 3 meningiomas, 3 paragangliomas, 3 meningiomas 2 schwannoma, 2 cordomas 1 hemangioma Volumen diana: 0.3-232 cm <sup>3</sup> (media:27.8)
Seguimiento	Clínico y radiológico con RMN entre 9-30 meses (mediana:18)
Indicación de Cyberknife	Paliativa fundamentalmente y Curativa Indicaciones:Dolor radicular/ déficit progresivo neurológico/ tratamiento primario (14 pacientes)/ progresión de tumor postquirúrgico/radiation boost (sobrepresión)
Objetivo	Efectividad y Seguridad
Tratamiento	78 pacientes habían recibido previamente Radioterapia externa Adquisición de imágenes con TAC cortes de 1.25mm Planificación inversa del tratamiento con el software, Dynamic Tracking System 3.0 Dosis calculada en función de la geometría tumoral, localización y proximidad a la médula espinal Colimadores circulares diámetro entre 5-40mm Dosis única :12-20 Gy (media : 14Gy) / 80% isodosis; canal espinal :volumen recibido 8Gy, media 0.2 cm <sup>3</sup> (rango 0.0-1.7 cm <sup>3</sup> )
Sistema de localización e inmovilización	Se implantaron percutáneamente marcas fiduciales en 80 pacientes.En 45 pacientes el marcador lo constituía el craneo Lesiones cervicales: mascara Aquaplast
Resultados	Los resultados se presentan para cada una de las indicaciones concretas <b>Efectividad</b> Mejoría del dolor radicular y axial en 74 pacientes de los 79 sintomáticos al mes del seguimiento pero no información a largo plazo Estabilización del déficit neurológico o mejoría en 16 pacientes con lesiones malignas y 2 progresaron a paraplejía completa

Resultados	<p>Los 14 pacientes que recibieron tratamiento primario con Cyberknife (10 con lesiones benignas), las lesiones permanecieron estables durante el seguimiento mínimo de 6 meses a 21 meses</p> <p>De los 9 pacientes con recidiva en el sitio de resección quirúrgica (4 tumores benignos y 5 malignos) la progresión tumoral se paró en el periodo de 6 y 21 meses de seguimiento</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>Nauseas ligeras y transitorias en algunos pacientes con lesiones lumbares por irradiación del estómago</p> <p>1 durotomía durante la implantación de marcas fiduciales</p> <p>2 episodios de parotiditis aguda en lesiones cervicales altas</p> <p>No mielopatía por radiación en los 18 meses de seguimiento</p> <p>No toxicidad aguda por irradiación, no nuevos déficits neurológicos</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Series de casos descriptiva, prospectiva con tamaño muestral elevado (n=115 pacientes, 125 lesiones). Describen claramente los criterios de inclusión y exclusión</li> <li>• Seguimiento 18 meses de mediana</li> <li>• Características de los pacientes heterogéneas por la edad 21-88 años, tipo de tumor benigno/maligno, localización e indicación de la radiocirugía</li> <li>• No especifica el tiempo entre una terapia previamente aplicada y el Cyberknife</li> <li>• Evalúa el dolor sólo al mes de seguimiento a través de una escala de dolor con puntuaciones de 1-10 sin describir las puntuaciones obtenidas ni el nombre de la escala</li> <li>• Evalúa el control local del tumor con RMN, cuando en la planificación del tratamiento se ha utilizado TAC.No define el control local tumoral</li> <li>• Aunque presenta los resultados por tipo de indicación, en el seguimiento del control tumoral da un intervalo y no difencia por el tipo de tumor benigno o maligno</li> </ul>

Estudio	Gerszten P 2003
Diseño	Series de casos prospectiva
Tamaño muestral	18 pacientes
Lesiones	Tumores sacrales, 1 benigno (schwanoma), 17 malignos (1sarcoma y 16 metastásicos) Volumen tumoral: media: 90ml (rango 23.6-187.4ml) / 80% isodosis
Seguimiento	6 meses de media
Indicación de Cyberknife	Paliativa fundamentalmente y Curativa Dolor axial y radicular (13 pacientes), progresión tumoral postradioterapia convencional (3), tratamiento primario (2 pacientes: sarcoma, schwanoma)
Tratamiento	15 lesiones habían recibido previamente radioterapia. Ninguna lesión había sido resecada previamente Planificación del tratamiento con TAC cortes de 1.25mm Software DTS Dosis única: Dosis mantenida 12-20Gy / 80% isodosis; contorno tumoral: 15Gy; Dmax intratumoral media 18Gy (rango 15-25Gy) Cola de caballo: 8Gy en un volumen de media 0.1ml; 8Gy en intestino y vejiga

Sistema de localización e inmovilización	Marcas fiduciales implantadas percutáneamente,adyacentes a la lesión
Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>Dolor axial y radicular mejoró en los 13 pacientes sintomáticos y no aparecieron nuevos deficits neurológicos</p> <p>No progresión tumoral en el seguimiento</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>No toxicidad aguda radiológica</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Series de casos descriptiva, prospectiva con tamaño muestral pequeño (n=18 pacientes). Población heterógena en cuanto al tipo de metástasis,tamaño tumoral</li> <li>Seguimiento corto, 6 meses</li> <li>No define el control tumoral</li> <li>Probablemente estos pacientes estén incluidos en el estudio de Gerszten P 2004</li> </ul>

Estudio	Ryu S 2001															
Diseño	Series de casos retrospectiva															
Tamaño muestral	16 pacientes															
Seguimiento	3-48 meses clínico y radiológico															
Lesiones	Lesiones en columna vertebral: 5 malformaciones arteriovenosas y 11 tumores (5 metástasis, 1 hemangioblastoma, 2 schwanoma, 1 angioma cavernoso, 1 cordoma y 1 meningioma Volumen tumoral:--															
Indicación de Cyberknife	Dolor / déficit neurológico/ tratamiento primario 5 pacientes															
Tratamiento	11 pacientes con tratamientos previos: resección quirúrgica, quimioterapia o radioterapia Planificación de tratamiento: TAC con contraste e imágenes de RMN fusionadas con TAC Dosis rango 11-25Gy Dosis fraccionada 1-5: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis</th> <th>Fracciones</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18Gy</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>11-17Gy</td> <td>2</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>18-21Gy</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>18-25Gy</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> Tratamiento ambulatorio	Dosis	Fracciones	n	18Gy	1	1	11-17Gy	2	7	18-21Gy	3	6	18-25Gy	5	2
Dosis	Fracciones	n														
18Gy	1	1														
11-17Gy	2	7														
18-21Gy	3	6														
18-25Gy	5	2														
Sistema de inmovilización	Sin marco estereotactico. Se implantaron marcas fiduciales en las lesiones situadas en las regiones bajas de la columna vertebral (lumbares y torácicas)															

Resultados	<p><b>Efectividad:</b></p> <p>6 pacientes control local del tumor con RMN en el seguimiento de 24 meses</p> <p>1 malformacion arteriovenosa reducida en un 80% en la angiografía a los 3 años del tratamiento. No se disponen de datos del resto de las malformaciones</p> <p><b>Complicaciones:</b></p> <p>No se registraron complicaciones directamente atribuidas a la radiocirugía</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Series de casos descriptiva, retrospectiva con tamaño muestral pequeño (n=16)</li> <li>• Seguimiento 3-48 meses</li> <li>• Pacientes con diversos tipos de lesiones en columna vertebral, malformacionarteriovenosa, tumores benignos y metástasis</li> <li>• No informa del volumen tumoral tratado</li> <li>• No especifica el tiempo entre una terapia previamente aplicada y el Cyberknife</li> <li>• Evalúa el control tumoral a corto plazo sin especificar si las lesiones son benignas o malignas. Presentan los resultados de forma global por lo que no se puede generalizar los resultados a indicaciones concretas.</li> <li>• De los 5 casos de malformaciones arteriovenosas evalúa resultados solo en una de ellas</li> </ul>

Estudio	Giller CA 2004
Diseño	Serie de casos prospectiva
Tamaño muestral	5 pacientes
Lesiones	Tumores malignos cerebrales :teratoid/rhabdoid, ependimoma,glioma, meduloblastoma Volumen diana: 18+- 22ml
Seguimiento	5-15 meses
Indicaciones	Aplicabilidad del Cyberknife en niños
Tratamiento	pacientes con tratamientos previos: resección quirúrgica, quimioterapia o radioterapia Dosis 17 +/- 2Gy ; Dosis única o fraccionada hasta 5 fracciones
Sistemas de inmovilización	Anestesia general. Máscaras faciales y moldes para el cuerpo
Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>2 pacientes con control tumoral (disminución) a los 9-11 meses</p> <p>2 pacientes murieron por recurrencia del tumor a distancia a los 5 y 7 meses del tratamiento</p> <p>1 paciente con recurrencia del tumor a distancia que requirió nueva dosis de radiocirugía</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>No toxicidad atribuida al tratamiento en el periodo corto de seguimiento:no radionecrosis, ni edema ni déficit neurológico</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción de 5 casos. Población heterogénea: edades diferentes 4 meses-2años y medio, tumores con agresividad diferentes</li> <li>• Seguimiento 5-16 meses</li> <li>• En los 2 casos en los que el tumor disminuyó de tamaño recibieron tratamiento con quimioterapia y no especifican el tiempo en el cual recibieron la radiocirugía</li> </ul>

Estudio	Shimamoto S 2002
Diseño	Series de casos retrospectiva Efectividad y Seguridad
Tamaño muestral	48 pacientes (77 lesiones)
Lesiones	Metástasis cerebrales (Ca primarios: 28 Ca pulmón, 5 Ca colon, 6 Ca mama y 9 otros sitios) Volumen diana: 1,685mm <sup>3</sup> (rango: 108-18,35 mm <sup>3</sup> )
Seguimiento	0.2-19.5 meses (mediana: 6 meses) clínico y radiográfico
Indicaciones	Determinar dosis de Cyberknife en metástasis cerebrales
Tratamiento	14 pacientes (23 lesiones) habían recibido previamente radioterapia (30Gy / 10 fracciones o 40Gy / 20) o recibieron tratamiento combinado con radioterapia Planificación: TAC con contraste cortes de 3mm Colimador: 10-40mm Planificación en un único isocentro en la mayoría de las lesiones Dosis única en 41 pacientes (66 lesiones), 9 pacientes (11 lesiones) con RTEF en 3 sesiones y 2 pacientes tratados con SRS y RTEF para diferentes lesiones Dosis única: 9-30Gy en SRS y D <sub>99</sub> ; 10.5-33.7; RETF Dosis 21-36Gy y D99: 18-37.5
Sistemas de localización inmovilización	-----
Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>Define el control tumoral a través de la RMN como respuesta completa: no visualización del tumor, respuesta parcial: reducción tumoral <math>\geq 30\%</math>, enfermedad estable: disminución <math>&lt; 30\%</math> o aumento <math>&lt; 20\%</math> en diámetro y enfermedad progresiva: aumento en diámetro <math>\geq 20\%</math></p> <p>De los 36 pacientes que previamente no habían recibido radioterapia o terapia combinada con Cyberknife, 13 presentaron nuevas lesiones durante el seguimiento (2-14 meses, mediana 8.3 meses) y los 23 que no presentaron nuevas lesiones tuvieron una supervivencia mediana de 3.5 meses</p> <p>SRS</p> <p>Mediana de supervivencia a los 7.2 meses fue del 50% en los 41 pacientes tratados con SRS</p> <p>El FFP de los pacientes tratados con al menos 24Gy era significativamente más alto que los pacientes tratados con 20Gy o menos (<math>p= 0.02</math>) aunque no había diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia (<math>p=0.1</math>). A los 6 meses la tasa de FFP era del 80% en los que habían recibido dosis de al menos 24Gy y del 44% en los que habían recibido 20Gy o menos</p> <p>Las tasa de supervivencia a los 6 meses y al año en los pacientes que recibieron al menos 24Gy fue del 66% y 26% respectivamente y en los que recibieron 20Gy o menos fue del 38% y 19%</p> <p>Pacientes con PS de 0 o 1 se asociaba a mayor supervivencia (la supervivencia a los 10 meses era del 50%, mientras que los pacientes con PS de 2 o más era de 3.5 meses)</p>

Resultados	<p><b>Control tumoral a los 3 meses:</b></p> <p>De los 15 Tumores tratados con 9-20Gy el 33% presentó enfermedad progresiva, el 17% estable y el 60% respuesta parcial</p> <p>De los 12 Tumores tratados con dosis entre 24-25Gy, el 17% mostró enfermedad estable, el 58% respuesta parcial y el 25% respuesta completa</p> <p>De los 16 Tumores tratados con 27-30Gy, 1 (6%) presentó enfermedad progresiva, 2 (13%) enfermedad estable, 4 (25%) respuesta parcial y 9 (56%) respuesta completa</p> <p>RTEF</p> <p>De los 9 pacientes, 2 murieron por la enfermedad primaria a los 2 meses del tratamiento</p> <p>A los 3 meses del seguimiento, 6 lesiones presentaba respuesta parcial, 1 enfermedad estable y 1 enfermedad progresiva</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>No efectos adversos severos importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de edema alrededor del tumor en 17 pacientes pero ninguno presentó síntomas relacionados. No había diferencias en el incremento del edema entre los tratados con dosis única y fraccionada. Los tumores extensos tenían tendencia a mostrar incremento del edema mientras que los tumores pequeños &lt; 1 cm<sup>3</sup> no mostraron efectos adversos</li> <li>• 3 pacientes aumento de déficit neurológico (hemiparesia) que mejoraron tras la administración de corticoides</li> </ul>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Series de casos retrospectiva de tamaño no muy grande 48 pacientes (67 tumores)</li> <li>• Describen el origen tumoral y la edad de los pacientes (30-80 años), relevante a la hora de valorar la supervivencia</li> <li>• Especifica cómo se ha valorado el control tumoral</li> <li>• Detallan poco la aplicación previa, concomitante o posterior de radioterapia sin definir el tiempo entre una terapia y otra</li> <li>• No criterios claros para decidir entre dosis única y fraccionada</li> <li>• Realizan valoración del estado general del paciente oncológico a través de escala funcional de ECOG/Zubrod, parámetro de utilidad por su importancia pronóstica: La capacidad funcional del enfermo suele estar directamente relacionada con la agresividad del tumor y con la situación de comorbilidad del paciente</li> <li>• A la hora de analizar los resultados no ajustan por todas las variables que pueden influir en los resultados como el volumen tumoral, dosis aplicada y estado general del paciente, edad del paciente; ya que los pacientes con respuesta completa tenían un volumen tumoral pequeño &lt; 1 cm<sup>3</sup> y habían recibido dosis de irradiación más altas. Los pacientes con PS de 0 y 1 obtuvieron mayor supervivencia</li> </ul>

Estudio	Chang S 2001
Diseño	Series de casos retrospectiva
Tamaño muestral	10 pacientes
Lesiones	8 Cordomas en base de cráneo (clivus) y 2 a nivel cervical Volumen diana rango: 1.1-21.5 ml
Seguimiento	4 años de media (rango: 1-9años), seguimiento clínico y radiológico con RMN

Indicaciones	
Tratamiento	<p>5 pacientes con LINAC y 5 pacientes con Cyberknife</p> <p>Todos los pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente en un periodo entre 3 semanas y 13 años antes de la radiocirugía: 5 pacientes a 2 intervenciones y 2 pacientes a 3</p> <p>LINAC:      Planificación con imágenes de TAC fusionadas con RMN      Tratamiento de volúmenes esféricos con 4 arcos no coplanares de 4 o 6mV      Múltiples isocentros      Cyberknife      Planificación con TAC con contraste cortes de 1.25mm y en 1 paciente TAC con imágenes fusionadas con RMN      Planning de tratamiento isocentrico y no isocentrico</p> <p>Dosis seleccionada en función del tamaño,localización,proximidad a estructuras críticas neurológicas</p> <p>Dosis única en 4 pacientes,fraccionada en 2 o 3 sesiones en el resto</p> <p>Dosis media: 19.4 Gy (rango18-24Gy) 70-80% de isodosis y Dosis máxima intratumoral: 27Gy (24.1-33.1)</p> <p>Colimadores circulares de tamaño entre 7.5 a 20 mm</p>
Sistemas de inmovilización	Máscara de aquaplast para inmovilizar la cabeza en el Cyberknife,en LINAC no comentado
Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>1 tumor disminuyó de tamaño,7 permanecieron estables y 2 progresaron</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>No efectos adversos atribuibles a la radiocirugía</p> <p>80% (8 pacientes) no experimentó nuevos síntomas neurológicos tras la radiocirugía</p> <p>2 pacientes deficits neurologicos nuevos por crecimiento del tumor</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Series de casos de tamaño pequeño (10 pacientes), en los que únicamente aplican Cyberknife a 5 y a los otros 5, otros sistemas LINAC. De los 5 que aplican Cyberknife las características de los pacientes no son homogéneas en cuanto a la edad, localización del tumor (en base de cráneo y a nivel cervical),tiempo desde que son intervenidos hasta que se aplica la radiocirugía (3 semanas-13 años)</li> <li>Definien el control tumoral según RECST</li> <li>Presentan los resultados globalmente sin diferenciar por la localización del tumor y técnica utilizada</li> <li>Al combinar la cirugía y la radiocirugía en algunos pacientes con un intervalo corto de tiempo es difícil separar los efectos asociados exclusivamente a la radiocirugía. Seguimiento a corto plazo para este tipo de tumor de crecimiento lento y alto índice de infiltración</li> </ul>



Estudio	Pham C 2004
Diseño	Serie de casos retrospectiva Efectividad y seguridad para lesiones periópticas
Tamaño muestral	34 pacientes
Lesiones	20 meningiomas, 14 adenomas pituitaria: macroprolactinoma secretores y no secretores, microprolactinoma secretores y no secretores, adenoma secretor de adrenocorticotropina; con extensión supraselar o invasión del aparato óptico en 2 mm 8 eran lesiones recurrentes, 6 tras cirugía y 2 tras radioterapia Diagnostico establecido en los meningiomas intervenidos por histología y en los que no, por características de la RMN Diagnostico en los adenomas por histología Volumen tumoral: 1.8-19.1cm <sup>3</sup>
Seguimiento	29 meses media (rango 15-62 meses) con examinación del campo visual, control clínico y RMN
Indicaciones	Lesiones periópticas
Tratamiento	Tratamientos previos con radioterapia convencional fraccionada (5 pacientes) y 23 pacientes resección quirúrgica subtotal. 8 pacientes tratamiento primario Planificación con TAC con contraste, en algunos casos fusión de imágenes con RMN Dosis calculada en función del volumen tumoral, proximidad a nervio optico, antecedentes de radioterapia Dosis fraccionada. Dosis media 20 Gy rango (15-30) / 71% isodosis rango (67-95%). Dosis ≤ 5Gy en nervio óptico y/o quiasma Fracciones    n 5            12 3            11 2            11
Sistemas de inmovilización	-----
Resultados	<b>Efectividad</b> En 32 pacientes el tamaño tumoral disminuyó o se estabilizó. En 2, progresó el tumor dentro del campo de tratamiento radiado De los 22 pacientes con alteraciones en el campo visual, 10 pacientes mejoraron la visión, 20 sin cambios en la visión <b>Complicaciones</b> 1 paciente murió por evento cardíaco no relacionado con la radiocirugía 5 pacientes presentaron nauseas transitorias, 3 vómitos 3 presentaron pérdida de visión por daño en nervio optico ,de los cuales 2 fueron por progresión del tumor y el tercero por radiación 1 paciente presentó visión borrosa y diplopia inducida por edema por radiación que respondió con dexametasona

Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Series de casos retrospectiva con tamaño pequeño, 34 pacientes.</li> <li>Seguimiento 29 meses media. Seguimiento corto para valorar complicaciones en el campo de la visión</li> <li>Describe con claridad los criterios de inclusión</li> <li>Describe con detalle la localización de los tumores y su distancia a estructuras críticas</li> <li>Describe con detalle la técnica radioquirúrgica</li> <li>No define el modelo de Cyberknife utilizado</li> <li>Población de estudio heterogénea por edad y tipo de tumor</li> <li>Presentan Resultados, especificando cada caso</li> <li>En los resultados no se define el control tumoral ni los cambios en el campo visual</li> <li>No refiere el control hormonal en los tumores pituitarios secretores</li> <li>No compara resultados con otras tecnologías</li> </ul>
--	--

Estudio	Mehta V 2002
Diseño	Series de casos
Tamaño muestral	13 pacientes
Lesiones	Lesiones adyacentes ,infiltrantes en vía óptica anterior: 6 meningiomas, 1 hemangiopericitoma, 2 adenomas pituitarios, 2 metástasis Ca escamocelular, 1 histiocitoma, 1 glioma Volumen 1.2-21 cm <sup>3</sup>
Seguimiento	Mediana 18 meses (rango: 12-54) clínico, oftalmológico y radiográfico
Indicaciones	
Tratamiento	10 pacientes previamente tratados : 2 con RT y 8 con cirugía, de los cuales 1 había recibido tratamiento con radiocirugía Planificación de tratamiento inverso no isocentrico con TAC / RMN con imágenes fusionadas con TAC Colimadores:rango-.7.5mm-30mm Dosis fraccionada : Dosis      Fracciones n 25Gy      5 21Gy      3 20Gy      2 75-95% isodosis; el volumen del nervio óptico que recibió 50% de la dosis prescrita fue $\leq 0.5 \text{ cm}^3$ y para el 80% de dosis prescrita fue $< 0.05 \text{ cm}^3$ :
Sistemas de inmovilización	Máscara de aquaplast para inmovilizar la cabeza

Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>Todos control local del tumor en el volumen tratado, de los cuales 3 disminuyeron el tamaño tumoral pero en uno de ellos recurrió fuera del campo tratado</p> <p>3 pacientes mejoraron la diplopía, 1 paciente la proptosis</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>No neuropatía óptica por radiación</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Series de casos de tamaño pequeño (13 pacientes)</li> <li>• No describe con claridad los criterios de inclusión</li> <li>• No describe la distancia de los tumores a estructuras críticas</li> <li>• Muestra heterogénea en cuanto a tipo de tumor y tratamientos previos utilizados. No hacen referencia al tiempo entre cirugía o RT y el Cyberknife</li> <li>• No define el modelo de Cyberknife utilizado</li> <li>• No define el control tumoral</li> <li>• Presentan los resultados en función del tipo tumoral</li> <li>• Seguimiento corto para valorar complicaciones en el campo de la visión</li> </ul>

Estudio	Chang S 2003
Diseño	Serie de casos retrospectiva
Tamaño muestral	8 pacientes, 9 lesiones
Lesiones	Hemangiopericitomas residuales o recurrentes después de cirugía
Seguimiento	Seguimiento clínico y radiológico, media 44 meses (rango 8 - 77 meses)
Objetivos	
Tratamiento	<p>5 pacientes previamente tratados con RT (dosis 51 Gy, rango 24 - 67)</p> <p>4 pacientes con LINAC, 4 pacientes con Cyberknife</p> <p>Planificación del tratamiento con TAC (cortes 1.25 mm) imágenes fusionadas con RMN</p> <p>Planificación inversa</p> <p>Arcos no coplanares (4-6 mV)</p> <p>Colimadores circulares de 7.5-25 mm de diámetro</p> <p>Dosis seleccionada en función al tamaño, localización, proximidad a estructuras críticas tumoral:</p> <p>20 Gy media (rango 16 - 24 Gy) / 80% isodosis</p>
Sistemas de localización e inmovilización	Máscara termoplástica

Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>Disminución del tumor en 6 pacientes (75%)</p> <p>Desaparición de la lesión en 1 paciente (12.5%) a los 12 meses tras la radiocirugía. A los 24 meses recurrió y requirió resección y metastacizó a nivel tentorial sobre el músculo temporal ipsilateral y también fue resecado</p> <p>Progresión en 1 paciente (12.5%), murió durante el seguimiento por complicaciones relacionadas con la cirugía abierta para exéresis del tumor</p> <p>Supervivencia a los 3 años del 88%</p> <p>En 2 pacientes (25%) mejoraron las cefaleas, 6 pacientes (75%) no cambios en sus síntomas aunque ninguno empeoró: no mejoraron en los déficits craneales</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>No edema ni necrosis tisular en los tejidos adyacentes al tumor</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Series de casos retrospectiva de tamaño pequeño, 8 pacientes a los que se les aplica 2 modelos de Sistemas de Radiocirugía Estereotáctica, LINAC modificado y Cyberknife</li> <li>No informa del tiempo entre radioterapia y radiocirugía</li> <li>No especifica el control tumoral</li> <li>No compara los resultados entre Cyberknife y LINAC y además los presenta de forma global, sin especificar los obtenidos para cada una de las técnicas</li> </ul>

Diseño	Sato K 2003
Diseño	Series de casos retrospectiva
Tamaño muestral	46 pacientes
Lesiones	Gliomas (22) y Glioblastomas (24) confirmados histopatológicamente Volumen tumoral Glioblastoma 16.8 ml mediana (1.5-182); Volumen tumoral Glioma 9.6 ml mediana (0.6-165)
Seguimiento	No especifican mediana ni rango de seguimiento
Objetivos	Analizan la seguridad del Cyberknife, los factores de riesgo por radiación y la frecuencia de radionecrosis
Tratamiento	23 pacientes (16 Glioblastomas, 8 Gliomas) habían recibido previamente tratamiento radioterápico: RT convencional, gammaknife o braquiterapia y presentaron recurrencia local Planificación del tratamiento con RMN Tratamiento conformado e inverso Dosis única o fraccionada en 3-8 sesiones (en volumen tumoral > 30 mm) Dosis marginal mediana 30.6 rango (8.6-42.0) / 80% isodosis
Sistemas de inmovilización	Máscara termoplástica para inmovilizar la cabeza

Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>Supervivencia mediana del 100% a los 11 meses en los glioblastomas. No había diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado únicamente con cyber y los que habían recibido tratamiento previo radioterápico. La mediana en la puntuación del índice de Karfnosky aumentó en ambos grupos (gliomas y glioblastomas)</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>4 pacientes presentaron síntomas de necrosis post radiación entre los 4 - 18 meses de seguimiento de los cuales 2 requirieron craneotomía para necrortomía y los otros 2 tratamiento conservador. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al volumen de dosis administrada entre los que sufrieron radionecrosis y los que no</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Series de casos de tamaño muestral pequeño ,46 pacientes. Población heterógena en cuanto al tipo de tumor: glioblastomas y gliomas y en cuanto a la edad de los pacientes rango 6 años - 81 años)</li> <li>No especifican el tiempo entre radiación previa y tratamiento con Cyberknife para poder atribuir los efectos de radionecrosis al Cyberknife. Especifican los resultados en función del tipo de tumor, refiere la supervivencia de los glioblastomas pero no la de los gliomas</li> <li>No informa del control tumoral para ningún tipo de tumor</li> </ul>

Estudio	Romanelli P 2003
Diseño	Series de casos
Tamaño muestral	10 pacientes
Lesiones	Neuralgia del trigemino refractaria a tratamiento médico
Seguimiento	2 meses -6 meses
Indicaciones	Neuralgia del trigémino
Tratamiento	Planificación del tratamiento con TAC cisternografía n Dosis 5 media = 64.3Gy (66-70) 80% isodosis 5 60-64Gy / 80% isodosis Tratamiento en 8mm de longitud del nervio
Sistemas de inmovilización	Sin marco estereotáxico
Resultados	7 pacientes disminución del dolor, en 4 dentro de las primeras 72 horas. A los 6 meses del seguimiento 4 estaban sin dolor. <b>Complicaciones</b> 1 paciente desarrolló disestesias

Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Series de casos de tamaño muestral pequeño (10 pacientes) prospectiva con seguimiento corto 2-6 meses</li> <li>• Define criterios de inclusión pero no define las características de los pacientes ni el tipo de neuralgia (Idiopática o sintomática)</li> <li>• No Define la pauta de dosis (única o fraccionada)</li> <li>• No define las herramientas utilizadas para medir el dolor</li> <li>• No analiza la tasa de recurrencia del dolor</li> <li>• 1 paciente con disestesias pero no aclara el origen (radiación o por la propia neuralgia del trigemino, ya que fue un paciente que desapareció el dolor y posteriormente debutó con neuralgia. En la mayoría de los pacientes desapareció el dolor en el periodo de seguimiento y aproximadamente en la mitad de ellos en un periodo muy corto tras la radiación</li> </ul>
--	--

Estudio	Ishihara H 2004
Diseño	Serie de casos
Tamaño muestral	38 14 pacientes Gardner Robertson classes I o II hearing 24 pacientes Gardner Robertson classes o IV hearing
Lesiones	Schwannoma vestibular
Seguimiento	31.9 media (rango 12-59); mediana 27
Tratamiento	Fraccionado 1-3 sesiones (media 2.5) Dosis total marginal: Clases I y II: media 17 (rango 15-20.5); volumen tratamiento: media = 4.7 cm (rango 0.5-24) Dosis total marginal: Clases III y IV: media 16.9 (rango 11.9-20.1); volumen tratamiento: media = 8.2 cm (rango 0.5-41.6)
Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>94% control tumoral en el periodo de seguimiento. Sólo 1 paciente aumento del tamaño tumoral</p> <p>Preservación de la audición del 93%</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>No desarrollo de complicaciones</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Serie de casos de tamaño muestral pequeño Seguimiento corto para este tipo de tumor de crecimiento lento

Estudio	Lim M 2004
Diseño	Serie de casos retrospectiva
Tamaño muestral	13 pacientes, 2 pacientes con lesiones múltiples (16 lesiones)
Lesiones	Tumores glomus yugular Tamaño: media 3 cm, rango (1.2-6.2 cm)
Seguimiento	Clínico mediana 41 meses, rango 4-172) y radiológico (RM) Mediana 27 meses rango (4-139 meses)
Objetivos	Analizar la eficacia y seguridad
Tratamiento	9 pacientes tratamiento primario con radiocirugía (4 pacientes habían sido intervenidos previamente con QX abierta; 2 sometidos a múltiples resecciones) 8 pacientes tratados con Cyberknife y 5 tratados con LINAC LINAC tratamiento en 1-3 isocentros, Dosis única 4 pacientes dosis 16-25Gy / 80% isodosis y Dosis fraccionada en 3 sesiones en 1 paciente 25Gy; Cyberknife tratamiento no isocentrico, Dosis única en 6 pacientes dosis 14-27Gy / 80% isodosis y dosis fraccionada en 3 sesiones en 2 pacientes dosis 18-24Gy Dosis 14-27Gy/80% isodosis. Dosis única o fraccionada 1-3 sesiones
Sistemas de inmovilización	Sistemas con marco en LINAC
Resultados	<b>Efectividad</b> Los 16 tumores permanecieron estables durante el seguimiento y en 2 pacientes tratados únicamente con radiocirugía los tumores disminuyeron <b>Complicaciones</b> 2 pacientes presentaron síntomas transitorios de déficits de pares craneales: pérdida de audición, atrofia lingual, ronquera al mes y a los 2 meses del tratamiento y se resolvieron a los 2 y 8 meses postratamiento. 2 pacientes murieron por causas ajenas a la radiación (sobredosis farmacológica y mieloma múltiple)
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serie de casos retrospectiva de tamaño pequeño (13 pacientes). A la población se aplican dos tipos de radiocirugía LINAC y Cyberknife (9 pacientes). Edad heterogénea (rango 21-80 años)</li> <li>Seguimiento 41 meses mediana</li> <li>No definen control tumoral. Seguimiento mediano. No presentación de los resultados por tipo de técnica aplicada y no comparación entre las dos técnicas</li> </ul>

Estudio	Whyte R 2003
Diseño	Ensayo clínico no aleatorizado fase I Seguridad y Viabilidad Criterios de inclusión: confirmación histológica, tamaño tumoral de 5 cm o menos de diámetro, edad superior a 18 años, tumor con signos radiográficos de irreseabilidad, paciente rehúsa operarse, pacientes en estado de Eastern Clinical Oncology Group de 0,1 o 2 y no haber recibido tratamiento primario con radioterapia en el sitio de la radiocirugía

Tamaño muestral	23 pacientes
Lesiones	Tumores pulmonares primarios no resecables y metástasis pulmonares 15 primarios y 8 metástasis Volumen diana: 1-5cm de diámetro máximo
Seguimiento	1-26 meses (media: 7 meses) clínico y radiográfico
Indicaciones	Seguridad y Viabilidad del Cyberknife en tumores pulmonares primarios y metastásicos
Tratamiento	Dosis única excepto en 2 pacientes que requirió 2 sesiones Planificación: TAC Nonisocentric,inverse-planning Dosis única: 15 Gy; Dosis marginal en médula espinal=800c Gy; Dmax plexo braquial = 1000c Gy; 2/3 del volumen pulmonar total recibió Dmax=500c Gy; 50% corazón recibió Dmax = 1000c Gy; 50% esófago Dmax por debajo de 1000c Gy; 50% intestino por debajo de 750cGy
Sistemas de inmovilización	Marcas fiduciales intratumorales o adyacentes al tumor 14 sometidos a técnicas de “breath-holding” mediante el aparato “respiratory-tracking,automated =respiratory gating”; 9 con técnicas de control de la respiración durante el tratamiento
Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>Los resultados son evaluados en función de la respuesta radiográfica con TAC a los 3 meses del tratamiento, definiendo como <b>regresión completa</b> del tumor cuando el tumor no es visible en los planos (dimensiones) ni anterior-posterior ni lateral ni inferior-superior, definiendo como <b>respuesta parcial</b> cuando el volumen tumoral se reduce al 50% o más; <b>enfermedad estable</b> cuando el volumen tumoral se ha reducido en menos del 50% o ha aumentado en menos del 25%; <b>enfermedad progresiva</b> cuando el tumor aumenta de volumen en más de un 25% o reaparece alguna lesión que previamente había desaparecido</p> <p>2 pacientes presentaron regresión completa radiográfica entre el primer mes y tercer mes después del tratamiento</p> <p>15 respuesta parcial</p> <p>4 enfermedad estable</p> <p>2 enfermedad progresiva</p> <p>4 murieron entre el 1º mes y 11 meses postratamiento (causa no relacionada con el tratamiento,1 paciente por enfermedad metastásica progresiva)</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>Evalúan la toxicidad de la radiación más allá de los 3 meses postratamiento siguiendo la puntuación del la escala para toxicidad radioterapéutica del RTOG, Radiation Therapy Oncology Group</p> <p>4 pacientes tuvieron complicaciones con las marcas fiduciales: 3 neumotórax, de los cuales uno requirió intubación pulmonar y 1 paciente con exacerbación de su enfermedad crónica obstructiva pulmonar</p> <p>Las complicaciones relacionadas con la radiación no fueron importantes grados &lt; a 3 en la escala de toxicidad RTOG</p> <p>Los pacientes no tuvieron leucopenia ni esofagitis por radiación ni pneumonitis</p>



Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultados preliminares de un Ensayo clínico fase I de muestra pequeña (23 pacientes) en el que se compara con dos Cyberknife dos técnicas de control de la respiración que eviten el movimiento tumoral relacionado con la respiración.</li> <li>• No se realiza asignación aleatoria de los pacientes para los dos tipos de técnicas de control de la respiración</li> <li>• Definen los criterios de inclusión</li> <li>• Seguimiento 7 meses (media)</li> <li>• Definen el control tumoral</li> <li>• No presentan los resultados por tipo de intervención sino de forma conjunta</li> <li>• No especifica las causas de la muerte en 3 de los 4 pacientes que mueren</li> <li>• Al realizar el tratamiento con dos Cyberknife se podrían cometer errores que afectaría a la precisión del estudio</li> </ul>
--	--

Estudio	Koong A 2004
Diseño	Ensayo clínico Fase I dosis-escala
Tamaño muestral	15 pacientes con estado funcional ECOG $\leq 2$
Lesiones	Adenocarcinoma pancreático localizado, avanzado, no resecable quirúrgicamente, localizado fundamentalmente en cabeza del páncreas (10 tumores), cuerpo (4) y cola (1) Tamaño $\leq 7.5$ cm
Seguimiento	Clínico, bioquímico y radiológico, Mediana de seguimiento 5 meses
Objetivos	Viabilidad y Seguridad
Tratamiento	Tratamiento primario en 10 pacientes, 5 pacientes habían recibido tratamiento previo 1 mes mínimo antes de la radiocirugía: quimioterapia, radioterapia + quimioterapia, Gastroye y unostomía Planificación con TAC en función de localización y geometría del tumor Técnicas de breath hold (15-20 segundos) Dosis única; 50% isodosis 15Gy (3 pacientes) 20Gy (5 pacientes) 25Gy (7 pacientes) Volumen tumoral tratado mediana 29cc (rango 19.2 – 71.9)
Sistemas de localización	3-5 marcas fiduciales implantadas intratumoralmente vía laparoscópica 1 paciente, laparotomía abierta 2 pacientes, guiada por TAC 12 pacientes Sistema de inmovilización Alpha Cradle Técnicas de contención de la respiración

Resultados	<p><b>Efectividad</b></p> <p>Supervivencia global mediana 11 meses con mediana de seguimiento de 5 meses                  2 pacientes abandonaron el seguimiento radiográfico                  6 pacientes tratados con 25Gy supervivencia mediana de 8 meses con una mediana de seguimiento de 4.5 meses; control local del 85.7% (1 paciente abandonó el seguimiento radiográfico) pero presentaron progresión a distancia                  De los 3 pacientes tratados con 15Gy, 1 tuvo progresión local y los otros 2 a distancia                  De los 5 pacientes tratados con 20Gy, 2 tuvieron progresión local, 2 a distancia y 1 abandonó el seguimiento radiográfico</p> <p><b>Complicaciones</b></p> <p>Miden la toxicidad gastrointestinal de acuerdo a los criterios del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOC)</p> <p>No efectos gastrointestinales significativos: <i>Grado 1</i>, 2 pacientes con náuseas &lt; 24h; <i>Grado 2</i>, 1 paciente con diarrea y 2 con dolor abdominal moderado que requirió el uso de analgésicos</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo clínico Fase I con tamaño muestral pequeño 15 pacientes, en el que no se especifica el sistema de radiocirugía estereotáxica aplicado</li> <li>• Seguimiento 5 meses mediana</li> <li>• No asignación aleatoria ni cegamiento</li> <li>• Describe los criterios de inclusión</li> <li>• Define el periodo mínimo entre una técnica previamente aplicada y el Cyberknife</li> <li>• Describe dosis recibidas a estructuras críticas</li> </ul>

Estudio	Deguchi K 2002
Diseño	Caso
Tamaño muestral	1 paciente
Lesiones	Angiofibroma nasofaríngeo, sintomático con necrosis en cavidad nasal
Seguimiento	2 años
Objetivos	
Tratamiento	<p>Paciente rehusó intervenir quirúrgicamente. Previamente (7 meses antes) recibió radioterapia externa sin conseguir el control local ni mejoras sintomáticas (24Gy en 12 sesiones)</p> <p>Cyberknife: Dosis 45.12Gy repartidas en 3 sesiones</p>
Sistemas de localización e inmovilización	-----
Resultados	<p>Necrosis Tumoral a los 3 meses radiocirugía, desaparición a los 7 meses</p> <p>No recurrencia a los 2 años</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Descripción de un caso con un seguimiento de 2 años

Abstract	Inoue T 2001
Diseño	Serie de casos
Tamaño muestral	94 pacientes; 136 lesiones
Lesiones	67 lesiones metástasis cerebrales
Seguimiento	3 meses
Tratamiento	Dosis 24-27Gy
Resultados	Tasa libre de progresión de tumor 89% sin complicaciones severas

Abstract	Takano N 2001
Diseño	1 caso
Lesiones	Metástasis cerebral de 3 cm secundaria a cancer de mama
Tratamiento	Cyberknife combinado con braquiterapia
Resultados	Disminución de tamaño de la metástasis en el seguimiento de 2 meses

## Abreviaturas y glosario de términos

- AETMIS: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
- Acelerador lineal: máquina generadora de rayos X de alta energía mediante la aceleración de electrones al chocar en un blanco producen radiación de frenado
- ANJ: Angiofibroma Juvenil Nasofaríngeo
- AVALIA: Axencia de Avaliación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
- Cm: Centímetros
- CTV: Volumen blanco clínico (Clinical target volume)
- DTS: Software Dynamic Tracking System. Sistema de trazado dinámico
- ECOG: Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group
- FFP: periodo libre de progresión tumoral (freedom from progresión), el tumor no crece en tamaño ni aparecen nuevas lesiones intracraneales
- Gantry: Es la parte móvil del acelerador lineal que gira alrededor del paciente. Contiene la fuente de irradiación que apunta siempre hacia el isocentro
- Gy: gray. Unidad de dosis de radiación, equivalente a 1J/Kg
- GTV: Volumen blanco macroscópico (Gross tumor volume). Es el volumen blanco macroscópico
- DVH: (Dose-Volume Histogram). Histograma dosis-volumen
- IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada
- INAHTA: Internacional Network Agencies Health Technology Assessment (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías)
- Índice de Karnofsky: Escala que define el estado funcional y clínico de los enfermos terminales. Se expresa en porcentaje
- RMN: Imagen por resonancia magnética
- LINAC: (Linear Accelerator). Acelerador Lineal
- MAV: Malformaciones arteriovenosas
- MeV: Megavoltios
- Performance status: Escala que mide el Estado general (describe nivel de actividad, autoválido o no, postrado en cama o no)
- TAC: Tomografía computarizada (Computed tomography: CT)
- RC: Radiocirugía
- RCE: Radiocirugía estereotáxica
- RTEF: Radioterapia estereotáxica fraccionada
- RECST: Response Evaluation Criteria Solid Tumor
- SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- SRS: Sistemas de Radiocirugía Estereotáxica

## Bibliografía

- (1) Ministerio De Sanidad y Consumo- Instituto de Salud Carlos III Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Cirugía Estereotáctica: Indicaciones y situación en España. Madrid 1997.
- (2) Reza M. Radiocirugía extracraneal.Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnologías Sanitarias de Galicia.2002.Consultas Técnicas: CT2002/06.
- (3) Sole J. Radiocirugía. Rev. chil. neuro-psiquiatr 2001;39 (1):43-51.
- (4) Cyberknife. Information Fólder- Accuray 2005.
- (5) Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Gamma Knife and Linear Accelerator Stereotactic Radiosurgery. Report prepared by Raouf Hassen-Khodja.(AETMIS 02-03). Montreal : AETMIS, 2004,Xvii-76p.
- (6) Adler JR. Surgical guidance now and in the future: the next generation of instrumentation. Clin Neurosurg. 2002;49:105-114.
- (7) Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 1997;69:124-128.
- (8) Adler JR, Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. (Neurosurgery 1999;44(6):1299-1306.
- (9) Chang SD, Adler JR. Robotics and radiosurgery—the cyberknife. Stereotact Funct Neurosurg 2001; 76:204-208.
- (10) Kuo J,Cheng Y,Zbigniew P,Apuzzo M.The Cyberknife Stereotactic Radiosurgery System:Description,Installation,and inicial evaluation of use and functionality.Neurosurgery 2003;53:1235-1239.
- (11) Chang SD,Main W, Martin DP,Gibbs IC, Heilbrun MP. An Analisis of the accuracy of the Cyberknife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system..Neurosurgery 2003;52(1):140-7.
- (12) Murphy MJ, Martin D,Whyte R,Hai J Ozhasoglu C,Le QT.The effectiveness of breath-holding to stabilize and páncreas tumors during radiosurgery.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(2):475-82.
- (13) Harbour R, Miller J. A new system [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)] for grading recommendations in evidence based guidelines.BMJ 2001;323:334-336.
- (14) Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guides to The Medical Literature VI. How to use an overview. JAMA 1994; 272 (17): 1367-1371.
- (15) Downs SH, Black. N. The feasibility of creating a checklist for the assesment of the methodological quality of randomised and non-randomised studies of health care intervention. J. Epidemiol. Community Health 1998;52(6):377-84.
- (16) Haley D.Stereotactic radiosurgery:an update. Alberta Heritage Foundation for Medical Research May 2002.

- (17) Lim J,N et Ayiku. The clinical efficacy and safety of stereotactic radiosurgery (gammaknife) in the treatment of trigeminal neuralgia review commissioned by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). January 2004.
- (18) University Health System Consortium .UHC New/ Emerging Technology Brief: The Cyberknife Stereotactic Radiosurgery System 2003.
- (19) Whyte RI. Crownover R. Murphy MJ. Martin DP. Rice TW. DeCamp MM Jr. Rodebaugh R. Weinhaus MS. Le QT. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Annals of Thoracic Surgery* 2003. 75(4):1097-101.
- (20) Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, Ford J, Poen J, Gibbs IC, Mehta VK, Kee S, Trueblood W, Yang G, Bastidas JA. Phase I Study of Stereotactic Radiosurgery in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer *Int. J. Radiation Oncology Bio Phys.* 58(4):1017-1021.
- (21) Ryu SI, Chang SD, Kim DH, Murphy MJ, Le QT, Martin DP, Adler JR. Image-guided hypo-fractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions. *Neurosurgery* 2001;49(4): 838-46.
- (22) Romanelli P. Heit G. Chang SD. Martin D. Pham C. Adler J. Cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Stereotactic & Functional Neurosurgery* 2003. 81(1-4):105-9.
- (23) Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel W, Atkins B, Kalnicki S, Welch WC. CyberKnife Frameless Stereotactic Radiosurgery for Spinal Lesions: Clinical Experience in 125 Patients *Neurosurgery* 2004;55(1):1-11.
- (24) Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Welch WC, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S. CyberKnife frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for tumors of the sacrum. *Neurosurgical Focus* 2003;15(2): article 7.
- (25) Chang SD, Murphy MJ, Lee E, Adler JR. Stereotactic radiosurgery and hypo-fractionated radiotherapy for residual or recurrent cranial base and cervical chordomas. *Neurosurgical Focus* 2001; 9(2):Article 3.
- (26) Chang SD, Sakamoto GT. The role of radiosurgery for hemangiopericytomas. *Neurosurgical Focus* 2003;14(5):1-5.
- (27) Sato K. Baba Y. Inoue M. Omori R. Radiation necrosis and brain edema association with CyberKnife treatment. *Acta Neurochirurgica* 2003- Supplement. 86:513-17.
- (28) Ishihara H. Saito K. Nishizaki T. Kajiwara K. Nomura S. Yoshikawa K. Harada K. Suzuki M. CyberKnife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2004;47(5):290-3.
- (29) Pham CJ, Chang SD, Gibbs IC, Jones P, Heilbrun MP, Adler JR. Preliminary Visual Field Preservation after Staged CyberKnife Radiosurgery for Periopic Lesions. *Neurosurgery* 2004;54(4):799-812.
- (30) Mehta VK, Lee QT, Chang SD, Cherney S, Adler JR . Image guided stereotactic radiosurgery for lesions in proximity to the anterior visual pathways: a preliminary report. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2002. 1(3):173-80.

- (31) Giller CA, Berger BD, Gilio JP, Delp JL, Gall KP, Shapiro K, Harris-Henderson KR, Mulne A, Pistenmaa DA, Sklar F, Dicke BA, Psarros T, Elterman RD, Bowers D. Feasibility of radiosurgery for malignant brain tumors in infants by use of image-guided robotic radiosurgery: Preliminary Report. *Neurosurgery* 2004;55(4):916-25.
- (32) Shimamoto S. Inoue T. Shiomi H. Sumida I. Yamada Y. Tanaka E. Inoue T. CyberKnife stereotactic irradiation for metastatic brain tumors. *Radiation Medicine* 2002. 20(6):299-304.
- (33) Lim M., Gibbs IC, Adler JR, Martin DP, Chang SD. The efficacy of linear accelerator stereotactic radiosurgery in treating glomus jugulare tumors. *Neurosurg. Focus* 2004;17(2):68-72.
- (34) Deguchi K. Fukuiwa T. Saito K. Kurono Y. Application of cyberknife for the treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a case report. *Auris, Nasus, Larynx* 2002. 29(4):395-400.
- (35) RTOG Radiation Therapy Oncology Group. <http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html#lower>
- (36) Ohinmaa A. Cost estimation of stereotactic radiosurgery: Application to Alberta. Edmonton, AB: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR); 2003
- (37) ORDEN de 3 de enero de 2005, de la Consejera de Hacienda, por la que se dictan Instrucciones para la Gestión de las Nóminas del Personal de la Comunidad de Madrid para 2005.
- (38) Arrara, JI y col. El cuestionario de Calidad de Vida para cáncer de pulmón de la EORTC QLQ-LC 13. Estudio de validación para nuestro país. *Oncología* 2000; 23 (3):39-46.
- (39) Stieber VW. Bourland JD. Tome WA. Mehta MP. Gentlemen (and ladies), choose your weapons: Gamma knife vs. linear accelerator radiosurgery 2003. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2(2):79-86.
- (40) Schwartz M. Stereotactic radiosurgery: comparing different technologies. *CMAJ* 1998; 158 (5):625-28.

