

Revisión sistemática de la eficacia y seguridad del Ciberknife: indicaciones y resultados en el tratamiento de lesiones intra y extracraneales

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2007/3



Revisión sistemática de la eficacia y seguridad del Ciberknife: indicaciones y resultados en el tratamiento de lesiones intra y extracraneales

*Systematic review of efficacy and safety
in Cyberknife radiosurgery: indications
and results in the treatment for intra
and extracranial lesions*

Revisión sistemática de la eficacia y seguridad del Ciberknife: Indicaciones y resultados en el tratamiento de lesiones intra y extra craneales = Systematic Review of Efficacy and Safety of Cyberknife Radiosurgery: Indications and Results in the Treatment for Intra- and Extracranial Lesions / María José López-Pedraza Gómez, Nieves Calcerrada Díaz-Santos, Juan Antonio Blasco Amaro. – Madrid : Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, 2009.

68 p.: 24 cm + 1 CD. – (Informes, estudios e investigación; UETS 2007/3)

NIPO: 477-09-075-8

ISBN: 978-84-451-3242-5

Tecnología sanitaria
Tratamientos médicos
Radioterapia

Autoría: María José López-Pedraza Gómez, Nieves Calcerrada Díaz-Santos y Juan Antonio Blasco Amaro.
Dirección técnica: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

Revisión externa: Dr. Pedro Fernández Letón. Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Centro Integral Oncológico Clara Campal. Hospital Universitario Madrid Sanchinarro. Madrid.

Dr. Luis Núñez Martín. Servicio de Radiofísica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Dr. Antonio Serrada Hierro. Servicio de Radiofísica y Radioprotección. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

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

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad de Madrid Pedro Laín Entralgo.

Edición: Ministerio de Ciencia e Innovación. www.micinn.es

ISBN: 978-84-451-3242-5

NIPO: 477-09-075-8

Depósito Legal: M-40869-2009

Impresión: Estilo Estugraf Impresores S.L. www.estugraf.es

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

Para citar este informe: López-Pedraza Gómez MJ, Calcerrada Díaz-Santos N, Blasco Amaro JA. Revisión sistemática de la eficacia y seguridad del Ciberknife: indicaciones y resultados en el tratamiento de lesiones intra y extra craneales. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/3.

Revisión sistemática de la eficacia y seguridad del Ciberknife: indicaciones y resultados en el tratamiento de lesiones intra y extracraneales

*Systematic review of efficacy and safety
in Cyberknife radiosurgery: indications
and results in the treatment for intra
and extracranial lesions*

Conflicto de interés

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

Índice

I. Resumen	7
II. Summary	9
III. Introducción	11
III.1. Concepto y fundamento de la radiocirugía	11
III.2. El sistema Cyberknife	12
IV. Objetivos	19
V. Metodología	21
VI. Resultados	23
VI.1. Búsqueda bibliográfica	23
VI.2. Efectividad del sistema Cyberknife	24
VI.3. Seguridad del sistema Cyberknife	28
VII. Indicaciones y resultados en un centro sanitario	31
VIII. Discusión	35
IX. Conclusiones	37
X. Anexos	39
X.1. Características Técnicas de los Sistemas de Radiocirugía	39
X.2. Checklist para las revisiones sistemáticas	41
X.3. Checklist para los estudios epidemiológicos	42
X.4. Niveles de evidencia	43
X.5. Estudios excluidos	44
X.6. Tablas de evidencia científica para lesiones intracraneales	45
X.7. Tablas de evidencia científica para lesiones extracraneales	52
X.8. Tablas de evidencia científica para otras lesiones extracraneales no tumorales	60
X.9. Planificación del tratamiento con Cyberknife en lesiones intra-extracraneales	62
XI. Bibliografía	65

Resumen

Título.- Revisión sistemática de la eficacia y seguridad de la radiocirugía con Cyberknife: Indicaciones y resultados en el tratamiento de lesiones intra y extracraneales.

Autor.- M^a José López-Pedraza Gómez

Agencia.- Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo

Persona de contacto.- Juan Antonio Blasco Amaro

Fecha.- 2008

Idioma.- Español

Tipo de publicación.- Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

Páginas.- 68

Referencias.- 65

Tipo de tecnología.- Técnica terapéutica radiológica

Palabras clave.- Cyberknife, Robotic Image-guided Stereotactic radiosurgery.

Introducción.- El CyberKnife (CK) es un nuevo modelo de Sistema de Radiocirugía, sin marco estereotáxico. El objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia y seguridad del Cyberknife en el tratamiento de lesiones intracraneales y extracraneales.

Método.- Se ha llevado a cabo una revisión sistemática a partir de una búsqueda 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 junio de 2007. 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. Análisis de los pacientes tratados con CK en un centro sanitario.

Resultados.- Se identificaron 35 estudios clínicos. La mayoría de los estudios tienen un diseño retrospectivo o son series de casos sin grupo de comparación. Tres publicaciones incluyen ensayos en fase I. Indicaciones de uso de esta tecnología sobre los resultados obtenidos en los pacientes tratados.

Discusión.- 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 extracraneales. 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.

Summary

Title.- Systematic review of efficacy and safety of Cyberknife radiosurgery: Indications and results in the treatment for intra- and extracranial lesions.

Author.- M^a José López-Pedraza Gómez

Agency.- Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo

Contact.- Juan Antonio Blasco Amaro

Date.- 2008

Language: Spanish

Type of publication.- Health Technology Assessment Report

Pages.- 68

References.- 65

Technology.- Radiological therapeutic technique

Key words.- Cyberknife, Robotic Image-guided Stereotactic radiosurgery.

Background.- The CyberKnife is a new, frameless stereotactic radiosurgery system. This work reviews its efficacy and safety in the treatment of intra- and extracranial lesions.

Method.- A literature search was made of the Medline, Embase, Pascal Biomed, CINAHL and Cancerlit databases. Health technology assessment reports on stereotactic radiosurgery systems were also consulted. All searches were made in June 2007. Data on efficacy and safety were extracted and then synthesized into the present review. Analysis of the treated patients with CK in a sanitary center.

Results.- Thirty five clinical studies were identified, the majority of which had retrospective design or case series without a comparison group. 3 publications include phase I trials. Indications of use of this technology on the results obtained in the treated patients.

Discussion.- The quality of the reviewed papers still does not allow definite conclusions to be drawn regarding the efficacy and safety of treatments for intra- and extracranial lesions. The use of this system offers an alternative for the treatment of inoperable tumours, and of lesions located close to critical structures that cannot be treated using other types of stereotactic radiosurgery system.

External review.- Yes

Introducción

Concepto y fundamento de la radiocirugía

El Cyberknife es un equipo de radioterapia que utiliza la robótica guiada por imágenes a fin de administrar radiación, con precisión quirúrgica, para destruir lesiones intra y extra craneales sin necesidad de cirugía abierta. El término “Radiocirugía” es aquel 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 craneal¹.

La radiocirugía (RC) en la actualidad debe ser considerada una técnica radioterápica (RD 1566/1998 Criterios de Calidad en Radioterapia). 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. Para ello 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 tratar². 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.

Esta técnica se utilizó inicialmente para el tratamiento de tumores localizados en la cabeza por la facilidad de sujetarla y por la relativa quietud de sus órganos internos. Desde 1990 se ha pretendido extender este procedimiento al resto del cuerpo. El Cyberknife es una máquina diseñada para extender las técnicas de la radiocirugía intracraneal a todo el organismo, salvando la necesidad de sujetar el paciente de forma invasiva y superando problemas tan difíciles como irradiar órganos sujetos a movimientos naturales.

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

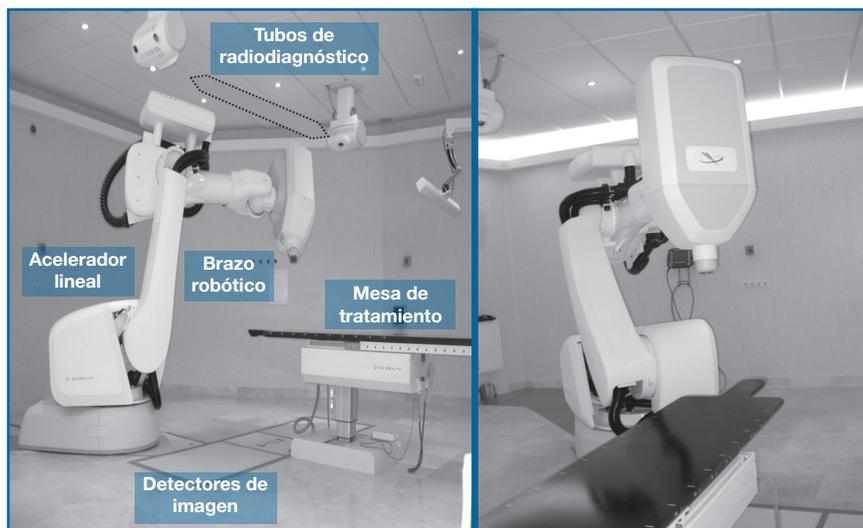
propias de la radioterapia², como la aplicación de los tratamientos de forma fraccionada, siendo la dosis de radiación distribuída en varias sesiones. Esta variante técnica de la Radiocirugía es conocida como Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (RTEF), y no suele diferir más que en el ya mencionado 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.

El sistema Cyberknife

El sistema CyberKnife (CK) es un 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^{3,4}. Ha sido diseñado para aumentar la precisión tanto en lesiones localizadas a nivel intracraneal como extracraneal, utilizando como fuente rayos X producidos en un acelerador lineal (LINAC).

La configuración actual del Sistema Cyberknife incluye: un acelerador lineal ligero 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 que proyectan dos haces sobre dos paneles de 41x41 cm² que guían el tratamiento en tiempo real. El paciente se sitúa en una mesa de tratamiento automatizada o una plataforma manejada por un segundo robot, en ambos casos el control se realiza a distancia y se ajusta la posición del paciente⁵. (**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. Existen cuatro métodos de seguimiento de la lesión:

Craneal: Se guía por la posición de los huesos de la cabeza para localizar cualquier lesión intracraneal. Se le exige una precisión total en un maniquí de 0.9mm.

Columna: Se guía por la posición de los huesos de la columna para localizar cualquier lesión en la columna o en una estructura que se presume solidaria. Admite y corrige deformaciones de la columna en el momento del tratamiento respecto a la posición de la columna en la Tomografía Computarizada de planificación. Se le exige una precisión total en un maniquí de 0.9mm.

Fiduciales: Se guía por la posición de al menos tres marcas fiduciales, opacas radiológicamente, de oro de 5 mm de largo por 1 mm de diámetro, que se han implantado y se supone son solidarias con el tumor. De esta forma el sistema puede seguir durante el tratamiento cualquier desplazamiento o giro del tumor. Se le exige una precisión total en un maniquí de 0.9mm.

Sincronización (Synchrony): En el caso de un tumor situado en una zona del organismo afectado por la respiración (pulmón, páncreas, hígado y próstata) es posible desarrollar un modelo que permite predecir la posición del tumor en el tiempo y mover el LINAC rítmicamente, de forma que desde el punto de vista del haz el tumor está inmóvil. Se le exige una precisión total en un maniquí de 1.5 mm. El tumor puede estar definido por un juego de fiduciales o en ciertos casos poder ser delimitado radiológicamente. El tratamiento se realiza con el paciente respirando libremente y se va ajustando a los cambios de ritmo respiratorio que pueda tener el paciente. 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.

El sistema Cyberknife dispone de un 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 ± 0.3 mm y de 1.8 ± 2.5 mm en tumores extracraneales, en los que su posición se afecta por los movimientos respiratorios, minimizando la exposición del tejido normal circundante⁷. Administra múltiples haces de irradiación no isocéntricos ni coplanares; existen 12 colimadores disponibles entre 5 mm y 60 mm⁵.

El proceso del tratamiento se desarrolla en varias etapas:

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 y Realización de las pruebas de imagen

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 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.

Con los dispositivos de inmovilización puestos, se realiza una Tomografía Computarizada (TC) con contraste yodado y/o Resonancia Magnética (RMN). Estas imágenes se utilizan para pintar el volumen blanco, planificar el tratamiento radioterápico y para el seguimiento clínico del paciente. Los TC deben ser de al menos 16 detectores y en el caso de lesiones controladas por la respiración es especialmente útil el de 64 detectores. Son TC de 1,25 mm de espesor de corte como máximo.

Delimitación de estructuras y Planificación del tratamiento

Una vez dibujados los órganos a irradiar y las estructuras críticas, se planifica el tratamiento, que 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; se realiza histogramas dosis-volumen para la correcta evaluación de la planificación.

Las imágenes obtenidas por TC o RMN 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 que es la anteriormente comentada o también a través de la planificación inversa. En esta el programa elige el conjunto de haces y el peso de cada uno de ellos, que satisfaga mejor las condiciones que el usuario imponga.

A diferencia de los sistemas de radiocirugía con marcos esterotáxicos en el que el proceso debe completarse en el mismo día, con este nuevo sistema de radiocirugía 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 sistema de imágenes mediante los tubos de radiodiagnóstico determina la posición del paciente antes de comenzar y durante la administración del tratamiento. Las imágenes son utilizadas para comparar la actual posición del paciente con las imágenes del TC que fueron usadas para planificar el tratamiento y el acelerador lineal se posiciona para administrar la radiación a la lesión y automáticamente compensa los pequeños movimientos del paciente y/o del tumor. Cuando estos movimientos sobrepasan una cierta tolerancia tanto en desplazamiento como en giro del tumor, el sistema solicita la ayuda del operador para autorizar una modificación de la posición del paciente moviendo la mesa en que se encuentra.

El tiempo estimado de administración del tratamiento es aproximadamente entre 45-90 minutos, siendo dependiente de la técnica de seguimiento exigido, de la dosis administrada y de la colaboración del paciente.

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.

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 500⁸.

Los sistemas de radiocirugía estereotáxica (SRS) utilizados en la actualidad son: Gamma Knife (GK), Acelerador lineal y ciclotrón. Las características técnicas de estos sistemas se presentan en el **Anexo 1**.

Justificación del informe

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 radio-opacos internos implantados cerca de la lesión. Al disponer de tubos de radiodiagnóstico se obtienen imágenes radiográficas a tiempo real estableciendo la posición de la lesión durante el tratamiento. El sistema dispone de un potente software de seguimiento dinámico, Dynamic Tracking Software (DTS), para el procesamiento de imágenes que identifica y mide el volumen a tratar, comunicando estas medidas al brazo robótico que dirige al LINAC.
2. Incorpora la tecnología robótica para administrar el tratamiento y 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), mientras que los SRS convencionales usan técnicas de contención de respiración y Gating. La precisión es similar a otros sistemas de radiocirugía con marco estereotáxico.
3. La planificación del tratamiento permite si fuese necesario fraccionar la dosis en 2-5 sesiones, administrándose en pocos días. 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.

En el año 2005 en la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia sobre esta tecnología. Debido a su continuo desarrollo se ha realizado una actualización que permite incluir la anterior evidencia y la nueva generada y las actuales indicaciones en las que se están evaluando sus resultados en términos de eficacia y seguridad. El objetivo es por tanto actualizar la revisión sistemática de la tecnología y evaluar las indicaciones y los resultados obtenidos con su utilización en lesiones intra/extracraneales en un centro sanitario de nuestro ámbito territorial donde recientemente se ha incorporado esta tecnología.

Objetivos

1. Evaluar la eficacia, efectividad y del sistema Cyberknife. Se estudian 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.
2. Identificar las indicaciones de uso de Cyberknife en base a la evidencia científica sobre su efectividad.
3. Analizar la seguridad de la tecnología respecto a las complicaciones y riesgos sobre el paciente.
4. Monitorizar y analizar los resultados e indicaciones de un sistema de radiocirugía, Cyberknife en un centro sanitario.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, Pascal Biomed, CINAHL, Cancerlit y Cochrane Database, y en las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales a través de sus páginas web. Se contactó con expertos para obtener estudios no publicados. Asimismo, se revisó manualmente la bibliografía de los artículos obtenidos.

La estrategia de búsqueda fue Cyberknife OR Robotic Image-guided Stereotactic radiosurgery; no se limitó por idiomas ni por año de publicación. La búsqueda se realizó hasta junio del 2007.

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos obtenidos como resultado de la búsqueda, se procedió a la selección de los estudios en base a los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de selección de los estudios:

Criterios de inclusión:

- Estudios en los que se evalúe el Cyberknife aplicado a lesiones localizadas a nivel intracraneal o extracraneal.
- Estudios que comparen el Cyberknife con otros sistemas de radiocirugía estereotáxica o con terapias alternativas.
- Estudios en los que se aporten datos de efectividad clínica: 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.
- Estudios en los que se aporten datos de seguridad, en la utilización de Cyberknife.

Criterios de exclusión:

- Estudios experimentales en animales.
- Estudios de un solo caso, revisiones narrativas, cartas al editor, opiniones de expertos, conferencias.
- 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 clínica o seguridad del Cyberknife.

Valoración de la calidad de los estudios

Tras la selección de los estudios se procedió a evaluar la calidad de los estudios mediante la escala de Oxman⁹ y la escala de Downs y Black¹⁰ para estudios randomizados y no randomizados y se clasificó el nivel de evidencia de acuerdo a la clasificación de Scottish Intercollegiate Guidelines Network¹¹ (SIGN) (**Ver Anexos 2-4**).

Monitorización, análisis de los resultados e indicaciones

Para la monitorización, análisis de los resultados e indicaciones del Cyberknife en un centro sanitario de la Comunidad de Madrid se diseña una base de datos en colaboración con dicho centro y posteriormente se realiza un análisis descriptivo de las indicaciones en la que se ha utilizado el procedimiento terapéutico junto con las características clínicas y el resultado en los pacientes intervenidos.

Resultados

Resultados de la búsqueda

En la búsqueda de estudios científicos mediante la estrategia descrita se obtuvieron 182 abstracts, tras su revisión se seleccionaron 47 estudios; posteriormente teniendo el texto completo del estudio se excluyeron 12 por no cumplir los criterios de inclusión (ver **Anexo 5**. Estudios excluidos ¹²⁻²³), incluyendo finalmente en la revisión 35 estudios.

Los trabajos incluidos han sido publicados entre 2001 y 2007; todos evalúan la efectividad y seguridad del Cyberknife como tratamiento paliativo o curativo en lesiones localizadas a nivel intracraneal y extracraneal.

Los estudios son en mayoría series de casos, prospectivas y retrospectivas. Sólo 3 estudios son ensayos clínicos en Fase I y cuyos resultados son preliminares²⁴⁻²⁶.

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

En la búsqueda de informes de evaluación y/o informes breves, se obtuvieron 2 informes que evalúan la eficacia y seguridad de los Sistemas de Radiocirugía Estereotáxica y una Ficha técnica de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Australiana (ANZHSN). El informe realizado en la University Health System Consortium en julio del 2003, es un informe breve sobre Cyberknife y evalúan la eficacia, seguridad y utilidad de esta nueva tecnología; su revisión sistemática es de baja calidad al no describir con claridad la metodología seguida: 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. En su revisión encuentran únicamente 4 estudios que analizan la eficacia y seguridad del Cyberknife. El informe realizado en 2006 por la Agencia francesa HAS (Haute Autorité de Santé), evalúa indicaciones y seguridad de diferentes sistemas de radiocirugía estereotáxica, entre ellos el Cyberknife, en lesiones extracraneales. En base a la literatura revisada y a la opinión del grupo de trabajo concluyen que hay indicaciones determinadas y no determinadas para el Cyberknife. Las indicaciones determinadas son la terapia curativa o paliativa en tumores espinales, tumores primarios broncopulmonares T1T2N0M0 y tumores broncopulmonares metastásicos de crecimiento lento con tumor primario controlado; las indicaciones no determinadas son para tumores hepáticos

y tumores cuya localización esté influenciada por la respiración; para tratamientos sintomáticos de descompresión analgésica, la indicación sería curativa o paliativa dependiendo de los casos.

Indicaciones del sistema Cyberknife

El CyberKnife (CK) 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.

Los estudios en general aplican el Cyberknife como terapia complementaria después del fracaso de otras técnicas (cirugía o radioterapia convencional) y pocos casos describen el tiempo entre una técnica y otra.

La aplicación del Cyberknife como terapia alternativa a otras técnicas se realiza únicamente en dos estudios para tumores pulmonares^{24,26}, en un estudio para malformaciones arteriovenosas²⁸ (MAV) y en los tres estudios de la neuralgia del trigémino²⁹⁻³¹. 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 cuatro de ellos describen también los resultados en el tratamiento de las MAV y en la neuralgia del trigémino. Las lesiones tumorales tratadas son fundamentalmente tumores intracraneales primarios y metastáticos y tumores espinales.

El CK ha sido aplicado tanto en población adulta como infantil con rango de edad entre 5 meses y 16 años.

Efectividad del sistema Cyberknife

Los estudios que evalúan la efectividad del Cyberknife analizan en la mayoría de los casos el control local tumoral que es la 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 1** se pueden observar las variables resultados de efectividad incluidas en los estudios.

Tabla 1. Variables de resultados de efectividad medidas

RESULTADOS	N° de ESTUDIOS	REFERENCIA
Control local tumoral	34	Todos los estudios excepto uno ³⁴
Control síntomas de enfermedad	12	Gerszten PC 2007 Adler JR 2006 Dodd RL 2006 Chang SD 2005 Bhatnagar AK 2005 Gerszten PC 2004 Pham 2004 Metha 2002 Chang 2003 Romanelli 2003 Deguchi 2002 Ishihara H 2004
Obliteración vascular	1	Ryu 2001
Remisión bioquímica	1	Roberts BK 2007
Supervivencia	5	Gibbs IC 2007 Nishizaki T 2006 Yoshikawa K 2006 Le QT 2006 Shimamoto S 2002
Calidad de vida de los pacientes	3	Degen JW 2005 Gerszten PC 2004 Sato K 2003

Efectividad del Cyberknife en tumores intracraneales

Quince estudios evalúan el Cyberknife en tumores intracraneales. Seis estudios analizan la efectividad del Cyberknife en tumores concretos: Cordomas³², Hemangiopericitomas³³, Gliomas y Glioblastomas^{34,35}, Schwannoma vestibular³⁶ o neurinoma del acústico³⁷; tres estudios en lesiones periópticas^{38,39,40}; dos estudios en metástasis cerebrales^{41,42}; dos estudios en adenomas de la pituitaria^{43,44}; dos estudios del mismo autor analizan la efectividad del Cyberknife en la población infantil con tumores primarios irresecables, en el 2004 publican los resultados en un número muy reducido de pacientes (5 casos) y en el 2005 informan de su experiencia con CK en un número mayor de niños, con edades superiores y con seguimientos más largos^{45,46}.

Los estudios evalúan el Cyberknife en lesiones periópticas³⁸⁻⁴⁰ próximas al quiasma, cintillas ópticas y al nervio óptico, siendo la población heterogénea en cuanto al tipo histológico del tumor. 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 16% y 45%. El periodo de seguimiento también varía entre 18-49 meses.

La tasa de control tumoral es alta en adenomas de la pituitaria variando entre el 95.2% y 100% y la mejoría del nivel hormonal varía entre 44.4% y 100%.

La tasa de supervivencia en metástasis cerebrales^{41,42} varía a los 6 meses y al año entre 66%-74% y 26%-47% respectivamente. La tasa de control local tumoral varía entre los estudios entre 83% en un seguimiento de 6 meses a un 63% en 12 meses.

Efectividad del Cyberknife en tumores extracraneales

Dieciséis estudios evalúan el Cyberknife en tumores extracraneales, localizados a nivel espinal, cabeza y cuello, pulmón y páncreas.

Efectividad del Cyberknife en tumores espinales

Nueve estudios evalúan el Cyberknife en tumores espinales⁴⁷⁻⁵⁵. Los estudios en tumores espinales representan las series más grande publicadas de pacientes tratados con CK, principalmente metástasis tumorales. Son estudios heterogéneos en cuanto al tipo de tumor tratado (metástasis, benigno o maligno), localización (cervical, torácica, abdominal) y en algunos estudios mezclan pacientes con tumores con diferente agresividad y presentan los resultados agregados. Aplican radiación a dosis entre 11Gy y 30 Gy, en una única dosis o de forma fraccionada (2-5 sesiones), como tratamiento paliativo y/o curativo. El control local tumoral se consigue entre el 90% y 100% en los casos que se aplicó el Cyberknife como tratamiento primario durante el periodo de seguimiento de mediana entre 18 y 21 meses. El dolor radicular mejora entre un 25% y 100%, el déficit neurológico entre un 14.8% y 85.7%.

Efectividad del Cyberknife en tumores pulmonares

Cuatro estudios^{24,26,56,60} evalúan la efectividad del Cyberknife en tumores pulmonares. Estos estudios aplican el CK como tratamiento curativo o paliativo en tumores pulmonares irresecables y metástasis pulmonares. El movimiento del tumor debido a la respiración es 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 o más recientemente con el nuevo sistema respiratory tracking system. La tasa de control local de los tumores pulmonares tratados con dosis < 20Gy varía entre el 54% y 73.9% y aumenta al aumentar la dosis por encima de 20Gy variando entre 91%-100% en un seguimiento entre 6 y 7 meses

Efectividad del Cyberknife en tumores pancreáticos

Un estudio²⁵ en fase I evalúa el CK en 15 pacientes con cáncer 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 radiológicos con TC. 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.

La efectividad del CK para otros tumores extracraneales⁵⁷⁻⁵⁸ se resume en las tablas de evidencia (**Anexo 8**).

Efectividad del Cyberknife en la neuralgia del trigémino

Tres estudios²⁹⁻³¹ analizan la aplicación del Cyberknife en la neuralgia del trigémino refractaria a tratamiento médico, en pacientes no candidatos a cirugía. Administran dosis única entre 64.3-65.5Gy y obtienen en el seguimiento de 6-11 meses alivio del dolor entre el 40% y 84.2%. La tasa de recurrencia varió poco entre 13.7% y 15.8% en el seguimiento entre 4 y 6 meses.

Efectividad del Cyberknife en malformaciones arteriovenosas (MAV)

Solamente se ha encontrado un estudio²⁸ que informe de la efectividad del Cyberknife en Malformaciones arteriovenosas de alto flujo, localizadas a nivel intramedular, en pacientes no candidatos a microcirugía. En el seguimiento angiográfico de 3 años se consigue la reducción de la malformación en un 80%.

Seguridad del sistema Cyberknife

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 y es bien tolerada en general por los pacientes^{24,49}.

La mielopatía inducida por radiación apareció en el 1% de los 741 pacientes tratados con tumores espinales entre los 9 y 24 meses de seguimiento.

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; la neuropatía óptica por radiación apareció en el 1% de los 96 pacientes con lesiones periópticas.

Las complicaciones relacionadas con la radiación en tumores pulmonares fueron más importantes que en otras localizaciones. Un estudio¹⁰ de dosis escala que evalúa la máxima dosis tolerada en dosis única de radiocirugía, encuentra asociación entre mortalidad y dosis de radiocirugía ≥ 25 Gy en pacientes que previamente habían recibido radioterapia torácica, siendo la mortalidad del 6.2%. La pneumonitis apareció en el 6.6% de los 90 pacientes tratados siendo en la mayoría de grado < 3 en la escala de toxicidad RTOG (Grupo de Radioterapia Oncológica). El 26.6% presentaron complicaciones por la implantación de marcas radio-opacas, presentándose el neumotorax en el 12.2% de los pacientes.

Las complicaciones relacionadas con la radiación en tumores pancreáticos según los criterios de RTOC⁶¹ corresponden a efectos gastrointestinales no significativos: Grado 1 el 13,3% de los pacientes que presentaron náuseas en menos de 24h tras la radiación; Grado 2 el 20%, presentando diarrea y dolor abdominal moderado que requirió el uso de analgésicos.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con la radiación en tumores del glomus yugular, el 15,4% de los pacientes presentó síntomas

transitorios de déficits de pares craneales como pérdida de audición, atrofia lingual y ronquera al mes y a los 2 meses del tratamiento.

En los trastornos funcionales, neuralgia del trigémino, el efecto secundario más frecuente fueron las disestesias, apareciendo en el 22.5% de los 80 pacientes tras la administración de 65.4Gy (media) durante el seguimiento entre 2-11 meses.

En la **tabla 2** se resumen las complicaciones más frecuentes asociadas al Cyberknife encontradas en los estudios evaluados.

Tabla 2. Complicaciones después de la aplicación de radiación con Cyberknife

COMPLICACIONES	Nº DE PACIENTES/ TOTAL	REFERENCIA
Déficit de pares craneales: pérdida de audición, atrofia lingual, ronquera	2 / 13	Lim 2004
Edema cerebral	17 / 48	Shimamoto 2002
Dolor pleural	3/20	Nuythens 2006
Nauseas	5 / 34	Pham 2004
Dolor abdominal	2 / 15	Koong 2004
Radionecrosis	1/25 4 / 46	Yoshikawa 2006 Sato 2003
Vómitos	3 / 34	Pham 2004
Progresión de metástasis	6/71	Nishizaki 2006
Deficits neurológicos hemiparesias	3 / 48	Shimamoto 2002
Diarrea	1 / 15	Koong 2004
Alteraciones en la visión	4/49 1 / 34	Adler 2006 Pham 2004
Dolor torácico	1/20	Nuythens 2006
Mielopatía	3/74 1/51 2/9	Gibbs 2007 Dodd 2006 Gwak 2005
Parotiditis aguda	2 / 115	Gerszten 2004
Disestesias	1 / 10	Romanelli 2003

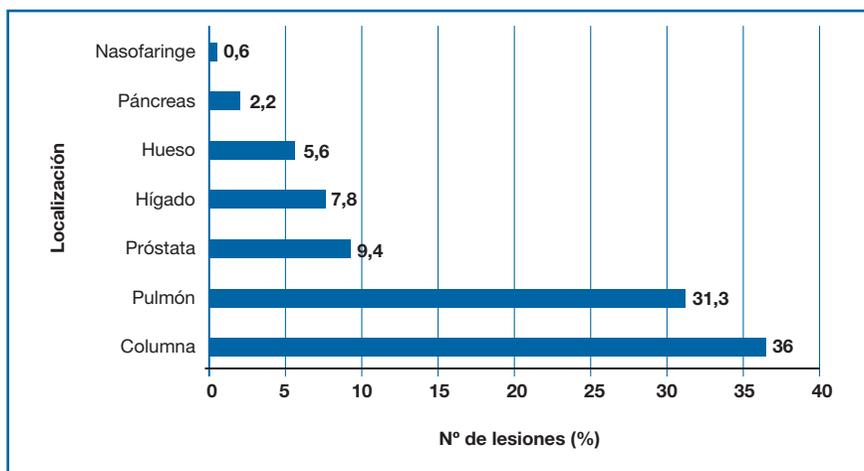
Indicaciones y resultados del tratamiento con Cyberknife en un centro sanitario

Durante un periodo de dos años de noviembre de 2006 a agosto de 2008 en un centro sanitario de la Comunidad de Madrid se han administrado 410 tratamientos con el sistema de Cyberknife, en un total de 1.149 sesiones.

El total de pacientes que han sido tratados es 341. La media de sesiones recibidas por tratamiento ha sido 2,8. El 78% de lesiones tratadas son extracraneales, siendo la localización más frecuente la columna con un 36%.

La localización y frecuencia de las lesiones extracraneales se presentan en la figura 1. Un 6,6% de las lesiones extracraneales tienen otras localizaciones no especificadas. En el Anexo 9, se presentan ejemplos de las imágenes obtenidas de la planificación del tratamiento con Cyberknife en lesiones intra-extracraneales.

Figura 1. Localización y frecuencia de las lesiones tratadas extracraneales



Se han tratado con Cyberknife 16 pacientes con lesiones espinales y paraespinales. Todas ellas son patología benigna, localizadas en áreas de riesgo de daño neurológico con alta morbilidad y/o tasa de recidiva. El 56% de los

pacientes son mujeres. La media de edad es 49 años (rango 26-80). El 81% de estas lesiones se localizan en la columna, sobre todo en la columna cervical y lumbar con un 46% y 19% respectivamente. Otras localizaciones en las que se ha utilizado la tecnología es el cuello (12%) y la base de la lengua (7%).

El 93% de los pacientes presentaron pérdida de fuerza y/o alteraciones en la sensibilidad, siendo otros síntomas el dolor local/radicular en un 44% y la alteración en los reflejos (19%).

El 81% de los pacientes se han sometido a algún procedimientos terapéuticos previamente al tratamiento con Cyberknife, estos procedimientos se recogen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Tratamientos previos, nº de pacientes y observaciones

TRATAMIENTOS PREVIOS	Nº CASOS	OBSERVACIONES
Cirugía	10	2 cirugías/pac (rango 1-4)
Radioterapia	1	dosis: 36 Gy QOA
Radioterapia y Quimioterapia	1	dosis: 45 Gy Ependimoma
Embolización	1	7 veces en las MAV

En el 62% de los pacientes el tratamiento con Cyberknife fue complementario a la cirugía y en un 56% la dosis fue fraccionada. El promedio de sesiones por paciente está en 2,3.

Las características específicas de cada tratamiento tales como, número de sesiones, dosis de cobertura, dosis máxima, isodosis y colimador se presentan en la **tabla 2**. El tiempo medio de tratamiento para cada paciente está entre 45-90 min. Excepcionalmente sólo un paciente requirió la colocación de fiduciales en tejido subcutáneo.

Tabla 2. Características específicas del tratamiento

NUMERO DE SESIONES		1	3	4	5
PACIENTES		7	7	1	1
DOSIS (Gy)	Cobertura	13,6	21: 3 x 7 Gy 28: 3 x 8 Gy 18: 3 x 6 Gy	20: 4 x 5 Gy	25: 5 x 5 Gy
	Máxima	16,9	27,49 (24 – 30)	28,57	31,25
ISODOSIS DE COBERTURA		80 %	78 % (75 – 80)	70 %	80 %
COLIMADOR		7,5 (7–20)	20 (7,5 – 40)	15	25

Sólo un paciente presentó mucositis y micosis como toxicidad debidas en parte a la afectación de las mucosas por la propia patología (MAV) que se resolvió con tratamiento médico.

El seguimiento medio de estos pacientes ha sido de 12,8 meses (rango: 6,2- 20,9). A todos los pacientes se les hizo RMN para el control local de la lesión resultando que el 87,5% no presento ningún cambio; el 6,1% tuvo una disminución del 15% y el 6,1% presento un aumento de la lesión (un caso con tratamiento paliativo que permaneció un año sin crecimiento tumoral y sin dolor). En cuanto al seguimiento clínico de los pacientes el 56% refiere una mejora de la sintomatología, siendo el 37% por mejora del dolor y el 19% por mejora sensitiva; el 31% permaneció sin cambios y el resto asintomáticos.

Rendimiento de la máquina

En líneas generales el número de pacientes que pueden ser tratados es dependiente del tipo de tratamiento. En el caso de que el 80% de los tratamientos sean extracraneales (requiere de 3 a 5 sesiones) y el 20% intracraneal (1 sesión), el promedio de sesiones por paciente resulta 2,5 sesiones. Con este perfil se pueden administrar 8 fracciones por día, lo que permitiría alcanzar 600 pacientes en al menos 220 días laborables. El procedimiento deberá estar atendido por al menos un técnico superior de radioterapia con amplia experiencia en esta tecnología, que no debe trabajar

más de 3 horas seguidas y un radiofísico debe estar disponible en todo momento durante el tiempo de tratamiento.

Algunos aspectos económicos a la hora de tener en cuenta la puesta en marcha de Cyberknife tal y como se describe en el informe previo⁸ y la información aportada por el centro que utiliza dicha tecnología son:

- El **equipamiento**: en el que se tendrá en cuenta además del Acelerador robotizado Cyberknife, el sistema de seguimiento de lesiones afectadas por la respiración, el Sistema de seguimiento de lesiones solidarias a la columna vertebral, nº de ordenadores de cálculo adicionales, nº de ordenadores de contorno (El coste del equipo debe incrementarse un 7% por el concepto de IVA).
- El **recinto blindado**: con las siguientes peculiaridades: Tamaño interior de 6x6 m2, blindaje de 1'70 metros de hormigón en cualquier pared del recinto, blindaje de 1 metro de hormigón en el techo, altura libre de 3'40 metros, puerta blindada plomada con un espesor del orden de 3 cm de plomo y penetraciones inferiores y superior.
- Los **sistemas de medida y control de calidad**: cuba de agua con electrómetro y diodo, electrómetro y cámaras de 0,6 cc, 0,125 cc y pin point y películas Gafchromic EBT para el control de calidad (10.000 euros anuales).
- Las **pruebas complementarias** a realizar, tales como TC de alta resolución con 16 detectores como mínimo; en el caso de tumores que se mueven con la respiración el TC de alta resolución preferentemente de 64 detectores y para los tumores de columna y cabeza se realizará RMN.
- **Colocación de fiduciales**: se colocarán transcutáneamente en el tórax o abdomen mediante un TC. Cuando el tratamiento afecta al pulmón, se colocaran bajo la atención de un cirujano torácico.
- **Mantenimiento preventivo y correctivo**: el mantenimiento mínimo es el 7% del coste del equipo (+ 16% IVA), el mantenimiento con opción a ciertas mejoras (Diamond) es del 14% (+16% IVA).

Discusión

El nivel de evidencia que proporcionan los estudios revisados es bajo y presentan deficiencias metodológicas.

Los estudios son series de casos en su mayoría; tres constituyen la fase I de un ensayo clínico, no son aleatorios ni se realiza enmascaramiento. Estos ensayos 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.

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. En general el tamaño muestral es reducido, excepto en un estudio con muestra de 393 pacientes⁵⁵.

En algunos estudios retrospectivos no se informa de los sujetos no respondedores pudiéndose cometer sesgos.

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.

La efectividad 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 muchos de ellos, no es el adecuado para establecer relaciones causa-efecto. 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 heterogeneidad de las variables que aportan los diferentes estudios dificultan la comparación de los resultados dentro del mismo estudio y entre estudios: 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. Las lesiones tratadas son diferentes bien porque presentan distinta histología tumoral,

diferente tamaño, diferente grado de agresividad, distinta localización o distinto número de lesiones.

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.

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. En los estudios identificados la principal medida de resultado es el control tumoral y no informan de otras variables relevantes; la calidad de vida en general no se valora 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.

Los seguimientos se realizan fundamentalmente a corto plazo y varían entre 1 mes - 77 meses. Los resultados de eficacia y seguridad podrían modificarse en seguimientos más largos en los tumores de crecimiento lento y en las lesiones con tendencias a recidivar.

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 del Cyberknife.

Conclusiones

Los estudios revisados son de baja calidad por lo que no aportan un nivel de evidencia para obtener conclusiones sobre la eficacia y seguridad de esta tecnología.

El Cyberknife es una tecnología reciente en rápido desarrollo y actualmente se siguen investigando nuevas áreas de aplicación, así como 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 fundamentalmente en tumores cerebrales primarios y metastáticos y tumores espinales; además 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 que incluyan la evaluación sobre la calidad de vida de los pacientes tratados con el fin de demostrar la eficacia, seguridad y otras ventajas de la tecnología.

En relación a la evaluación de las indicaciones en un centro sanitario de nuestro ámbito, se han administrado 410 tratamientos con Cyberknife, lo que suponen 1.149 sesiones. El 78% de lesiones tratadas son extracraneales, siendo las localizaciones más frecuentes la columna con un 39% y el pulmón (33%). Las lesiones espinales y paraespinales son patologías benignas, localizadas en áreas de riesgo de daño neurológico con alta morbilidad y/o tasa de recidiva. Las más frecuentes son el meningioma (31%) seguido del paraganglioma y el Schwannomas (18%). EL 81% de los pacientes ha recibido algún tratamiento previo al tratamiento con Cyberknife. El promedio de sesiones por paciente está en 2,3. (2,8 en general).

A pesar de la debilidad de la evidencia disponible y la baja calidad de los estudios existentes para el uso del Cyberknife en la realización de radiocirugía estereotáxica, esta tecnología puede tener un impacto importante en el sistema sanitario debido a que ofrece ciertas ventajas para el paciente con respecto a los Sistemas convencionales de Radiocirugía: la técnica no es invasiva, el brazo robótico 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 y el disponer de un sistema de seguimiento dinámico para los tumores que se desplazan en el ciclo de la respiración evita las técnicas de contención de respiración y Gating.

Anexos

Anexo 1. Características técnicas de los sistemas de radiocirugía^{59,62,63}

	GAMMAKNIFE	ACELERADORES LINEALES	CYBERKNIFE
Lesiones	Lesiones pequeñas < 2mm próximas a estructuras críticas: nervios craneales, quiasma óptico. Lesiones intracraneales	Lesiones pequeñas y medianas de más de 15 mm Lesiones intracraneales y extracraneales	No definición de tamaño Lesiones intracraneales y extracraneales
Sistemas de Localización e inmovilización	Invasivo Marcos estereotáxicos fijados a la cabeza con clavos	Invasivo Marcos estereotáxicos fijados a la cabeza 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: 5mm - 60mm
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	< 0.2mm según modelo de LINAC	1.1-0.3mm (lesiones cerebrales) 1.8-2.5mm (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. Checklist para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas

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

Fuente: Oxman AD, Guyatt GH et al⁹. *User's Guides to The Medical Literature VI. How to use an overview*

Anexo 3. 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 (válidas 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?			
16. ¿Los resultados principales fueron descritos claramente? (para permitir la reproducción)			

Fuente: Basado en el check list de Downs SH, Black. N10. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality of randomised and non-randomised studies of health care intervention.

Anexo 4. 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-contrroles. Estudios de cohortes o casos-contrroles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2+ Estudios de cohortes y casos-contrroles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
- 2- Estudios de cohortes y casos-contrroles 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 5. Estudios excluidos

Autor	Estudio	Motivo de exclusión
Hannoun-Levi JM 200712	Robotic radiotherapy for prostate cancer with CyberKnife	Revisión literaria
Murphy MJ 200713	Chained lightning, part II: neurosurgical principles, radiosurgical technology, and the manipulation of energy beam delivery	Planificación radiocirugía
Hoh DJ 200714	Chained lightning, part II: neurosurgical principles, radiosurgical technology, and the manipulation of energy beam delivery	Planificación radiocirugía
Andrews DW 200615	A review of 3 current radiosurgery systems	Revisión literaria no sistemática
Kim GH 200616	CyberKnife for the treatment of nonmetastatic prostate cancer: Preliminary results	Estudio en coreano
Gerszten PC 200617	Radiosurgery for the treatment of spinal lung metastases	Pacientes incluidos en el estudio Gerszten 2007 con 393 pacientes
Koong AC 200518	Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer	Evalúa la efectividad de varias técnicas y los resultados son agregados
Gerszten PC 200519	Single-Fraction radiosurgery for the treatment of spinal breast metastases	Pacientes incluidos en el estudio Gerszten 2007 con 393 pacientes
Gerszten PC 200320	Cyberknife frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for benign tumors of the spine	Pacientes incluidos en los resultados del estudio Gerszten 2004
Gerszten PC 200321	Evaluation of Cyberknife frameless real-time image-guided stereotactic radiosurgery for spinal lesions	Son los mismos pacientes del estudio Gerszten 2004 pero con un período de seguimiento menor
Inoue T 200122	Clinical experience of new stereotactic radiotherapy system named CyberKnife	Estudio en Japonés
Takano N 200123	Local therapy for stage IV advanced breast cancer with brain metastasis.	Estudio en Japonés

Anexo 6. Tablas de evidencia científica para lesiones intracraneales

Estudio	Roberts BK 2007, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos retrospectiva
Pacientes	9 pacientes Acromegalia activa Volumen tumoral rango 0.41-5.69cc
Seguimiento	Seguimiento 6-53 meses (media=25.4 ds14)
Intervención	Dosis única y fracciones 2 o 3 Dosis marginal media 21Gy (rango 8-24 Gy)
Resultados	Efectividad Tasa de control local 100% Remisión bioquímica 44.4% Complicaciones Deficiencias pituitarias 33% secundarias a radiocirugía No neuritis nervio craneal, no déficit de campos visuales, no necrosis cerebral
Estudio	Nishizaki T 2006, Yamaguchi, Japón
Diseño	Series de casos
Pacientes	71 pacientes , 148 lesiones Metástasis cerebrales Volumen tumoral: mediana 2.9cm3 (rango 0.1-53.2 mm3)
Seguimiento	mediana: 44 meses
Intervención	Dosis única o fracciones 2 o 3 Dosis marginal media 20.2 Gy (rango 7.8-30.1)
Resultados	Efectividad Tasa control local 83% 6 meses ; 63% al año Supervivencia a los 6 meses y al año del 74% y 47% respectivamente; supervivencia mediana 56 semanas después del tratamiento con CK. Complicaciones No necrosis postradiación Mortalidad 56.3% ;25% causa desconocida; 9% progresión metástasis cerebrales
Estudio	Yoshikawa K 2006, Yamaguchi, Japón
Diseño	Series de casos
Pacientes	25 pacientes, 44 lesiones Gliomas malignos (GB y AA) Volumen tumoral mediano 19.1mL (0.3-90.2)
Seguimiento	media en GB 20.7 semanas, AA 27.3 semanas

Intervención	Dosis única y fracciones 2-5 Terapia adyuvantes después de CK el 25% Dosis marginal mediana 20.3 rango (13.9-26.4)
Resultados	Efectividad Tasa control local: GB 63.6% y AA 45.5% Recurrencias GB seguimiento de 20.7 semanas y AA 27.3 semanas Supervivencia mediana :GB 20.7 meses ; supervivencia AA 85.7% en el seguimiento 11.4-52.8 meses Complicaciones 4% necrosis postradiación a los 10 meses del CK
Estudio	Adler JR 2006, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Serie de casos retrospectiva
Pacientes	49 pacientes Lesiones periópticas: meningiomas, adenomas pituitaria, craneofaringiomas Volumen tumoral media 7.7cm ³ (rango, 1.2-42)
Seguimiento	radiográfico 46 meses media (rango 13-100 meses) , campo visual 49 meses media (rango 6-96 meses)
Intervención	Dosis fraccionada en 2 -5 sesiones. Dosis marginal media 20.3 Gy rango (15-30)/80% isodosis (rango 70-90%)
Resultados	Efectividad Tasa control local : 94% Mejoría de la visión :16%; empeoramiento de la visión 6% por progresión tumoral Complicaciones Dolores de cabeza breves y excepcionales Diplopia transitoria 6% Pérdida de visión atribuible probablemente a radiocirugía 2% Mortalidad 10.2%; 6% por progresión tumoral
Estudio	Chang SD 2005, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos retrospectiva
Pacientes	61 pacientes Neurinoma acústico unilateral Volumen tumoral media 18.5 (rango 5-32mm)
Seguimiento	48 meses media (36-62)
Intervención	Resección quirúrgica previa 8 pacientes (13%) Dexametasona 8mg v. oral después del tratamiento Dosis fraccionada en 3,6 o 7 sesiones Dosis marginal 18Gy o 21 Gy
Resultados	Efectividad Tasa control tumoral 98% Mejoría de la audición 4%;70.4% audición estable Complicaciones Edema cerebral 1.6% Ningún paciente presentó nuevos déficit del nervio facial o trigémino

Estudio	Kajiwara K 2005, Yamaguchi, Japón
Diseño	Series de casos
Pacientes	21 pacientes Adenomas pituitaria Volumen tumoral: media 11.3 cm ³ ds 9.2cm ³
Seguimiento	media 35.3 meses ds 10.7
	Dosis única; dosis fraccionada en 20 pacientes entre 2-5 Dosis marginal: tumores no funcionantes media 12.6 Gy (ds 0.3) y tumores funcionantes media 17.5 Gy (ds 6.7)
Resultados	Efectividad Tasa control local 95.2% Mejoría nivel hormonal 100% Complicaciones Panhipopituitarismo 9.5% postradiación Deterioro agudeza visual 4.7% por expansión cística del tumor
Estudio	Ishihara H 2004, Yamaguchi, Japón
Diseño	Serie de casos
Pacientes	38 pacientes:14 pacientes Gardner Robertson classes I o II hearing, 24 pacientes Gardner Robertson classes o IV hearing Schwannoma vestibular
Seguimiento	media 31.9meses (rango 12-59 meses);mediana 27 meses
Tratamiento	Fraccionado 1-3 sesiones (media 2.5) Dosis total marginal : Clases I y II: media 17 (rango15-20.5); volumen tratamiento: media=4.7 cm (rango0.5-24) 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	Efectividad 94% control tumoral en el periodo de seguimiento. Sólo 1 paciente aumento del tamaño tumoral Preservación de la audición del 93% Complicaciones No desarrollo de complicaciones
Estudio	Pham C 2004, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Serie de casos retrospectiva
Pacientes	34 pacientes Lesiones periópticas :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 lesiones recurrentes: 6 tras cirugía y 2 tras radioterapia Volumen tumoral:1.8-19.1cm ³
Seguimiento	29 meses media (rango 15-62 meses)

Tratamiento	Dosis fraccionada 2-5 sesiones Dosis media 20 Gy rango (15-30) / 71% isodosis rango (67-95%). Dosis \leq 5Gy en nervio óptico y/o quiasma
Resultados	Efectividad Tasa control tumoral 94.1% Mejoría en la visión 45.4% Complicaciones Mortalidad 2.9% por evento cardiaco no relacionado con la radiocirugía Nauseas transitorias 14.7%, vómitos 8.8% Perdida de visión por daño en nervio optico 8.8% , 5.8% por progresión del tumor y 2.9% por radiación Visión borrosa y diplopia 2.9%, inducida por edema por radiación con respuesta a dexametasona
Estudio	Sato K 2003, Okayama, Japón
Diseño	Series de casos retrospectiva
Pacientes	46 pacientes Gliomas (22) y Glioblastomas (24) confirmados histopatológicamente Volumen tumoral Glioblastoma 16.8ml mediana (1.5-182); Volumen tumoral Glioma 9.6ml mediana (0.6-165)
Seguimiento	No especifican mediana ni rango de seguimiento
Tratamiento	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
Resultados	Efectividad 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 radioterapico. La mediana en la puntuación del índice de Karnofsky aumentó en ambos grupos (gliomas y glioblastomas) Complicaciones Síntomas de necrosis post radiación 8.6% entre los 4 - 18 meses de seguimiento, 4.3% requirieron craneotomía para necrotomía y 4.3% tratamiento conservador. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al volumen de dosis administrada entre los que sufrieron radionecrosis y los que no.
Estudio	Chang SD 2003, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos retrospectiva
Pacientes	8 pacientes, 9 lesiones Lesiones: Hemangiopericitomas residuales o recurrentes después de cirugía
Seguimiento	media 44 meses (rango 8-77 meses)
Tratamiento	4 pacientes tratados con LINAC; 4 pacientes con CK Dosis marginal 20 Gy media (rango 16- 24 Gy) / 80% isodosis

Resultados	<p>Efectividad</p> <p>Disminución del tumor 75%; 12.5% desaparición de la lesión a los 12 meses con recurrencia a los 24 meses que requirió resección y con metástasis</p> <p>Progresión 12.5% y el paciente murió durante el seguimiento por complicaciones relacionadas con la cirugía abierta para exéresis del tumor</p> <p>Supervivencia 88% a los 3 años</p> <p>Mejoría cefaleas 25%, 75% no cambios en sus síntomas no empeoramiento</p> <p>No mejoraría en los déficit craneales</p> <p>Complicaciones:</p> <p>No edema ni necrosis tisular en los tejidos adyacentes al tumor</p>
Estudio	Mehta V 2002, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos
Pacientes	<p>13 pacientes</p> <p>Lesiones adyacentes ,infiltrantes en vía óptica anterior: 6 meningiomas,1 hemangiopericitoma,2 adenomas pituitarios, 2 metástasis Ca escamocelular,1 histiocitoma,1 glioma</p> <p>Volumen 1.2-21cm3</p>
Seguimiento	Mediana 18 meses (rango:12-54)
Tratamiento	<p>Dosis fraccionada 2-5 sesiones</p> <p>Dosis 20Gy - 25Gy/75-95% isodosis</p> <p>volumen nervio óptico que recibió 50% de la dosis prescrita fue= 0.5cm3 y para el 80% de dosis prescrita fue < 0.05cm3:</p>
Resultados	<p>Efectividad</p> <p>Tasa control tumoral 100%, 37.5% disminuyo el tamaño tumoral</p> <p>Recurrencia fuera campo tratado 12.5%</p> <p>Mejoría diplopia 37.5% , mejoría la proptosis 12.5%</p> <p>Complicaciones</p> <p>No neuropatía óptica por radiación</p>
Estudio	Shimamoto S 2002, Osaka, Japón
Diseño	Series de casos retrospectiva
Pacientes	<p>48 pacientes (77 lesiones)</p> <p>Metástasis cerebrales</p>
Seguimiento	0.2- 19.5 meses (mediana: 6 meses)
Tratamiento	<p>Dosis única en 41 pacientes (66 lesiones), 9 pacientes (11 lesiones) con RTEF en 3 sesiones</p> <p>Dosis única : 9 -30 Gy en SRS y D99 : 10.5-33.7; RETF Dosis 21-36Gy y D99:18-37.5</p>

Resultados	<p>Efectividad <u>SRS</u> Mediana de supervivencia a los 7.2 meses 50% en los 41 pacientes tratados con <u>SRS</u> Control tumoral a los 3 meses: 15 Tumores tratados con 9-20Gy , enfermedad progresiva 33%, estable 17% y respuesta parcial 60% 12 Tumores tratados con dosis entre 24-25Gy, enfermedad estable 17% , respuesta parcial 58% y respuesta completa 25% 16 Tumores tratados con 27-30Gy, enfermedad progresiva 6%, enfermedad estable 13%, respuesta parcial 25% y respuesta completa 56%</p> <p><u>RTEF</u> Respuesta parcial 54.5% lesiones a los 3 meses seguimiento, , enfermedad estable 9.09% y enfermedad progresiva 9.09%</p> <p>Complicaciones Mortalidad 22.2% en RTEF por la enfermedad primaria a los 2 meses del tratamiento No efectos adversos severos importantes: -Aumento de edema alrededor del tumor sin síntomas en el 27.8% - 5% Déficit neurológico (hemiparesia) con mejoría tras la administración de corticoides</p>
Estudio	Chang SD 2001, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos retrospectiva
Pacientes	10 pacientes con cirugía previa 8 Cordomas en base de cráneo (clivus) y 2 a nivel cervical Volumen diana rango: 1.1-21.5ml
Seguimiento	4 años de media (rango:1-9años)
Tratamiento	5 pacientes con LINAC y 5 pacientes con Cyberknife LINAC: Dosis única en 4 pacientes, fraccionada en 2 o 3 sesiones en el resto Dosis media:19.4 Gy (rango18-24Gy) 70-80% de isodosis y Dosis máxima intratumoral:27Gy (24.1-33.1)
Resultados	<p>Efectividad Tasa control tumoral 80%,10% disminución del tamaño, 70% permanecieron estables y 20% progresaron</p> <p>Complicaciones No efectos adversos atribuibles a la radiocirugía 80% no experimentó nuevos síntomas neurológicos tras la radiocirugía. 20% déficit neurológicos nuevos por crecimiento del tumor</p>
Estudio	Giller CA 2005
Diseño	Serie de casos prospectiva
Pacientes	21 pacientes
Lesiones	Tumores malignos cerebrales primarios Volumen diana: 10.7

Seguimiento	Año y medio de media (rango:1-3 años)
Indicaciones	Aplicabilidad del Cyberknife en niños
Tratamiento	pacientes con tratamientos previos: resección quirúrgica, quimioterapia o radioterapia Dosis 18+/- 2Gy ; Dosis única o fraccionada hasta 5 fracciones;60% isodosis
Sistemas de inmovilización	Anestesia general. Máscaras faciales y moldes para el cuerpo
Resultados	Efectividad Control tumoral (disminución) 52.3% Recurrencia del tumor 4.7% Mortalidad 28.5% Complicaciones Radionecrosis 14.2%
Estudio	Giller CA 2004
Diseño	Serie de casos prospectiva
Pacientes	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	Efectividad 2 pacientes con control tumoral (disminución) a los 9-11 meses 2 pacientes murieron por recurrencia del tumor a distancia a los 5 y 7 meses del tratamiento 1 paciente con recurrencia del tumor a distancia que requirió nueva dosis de radiocirugía Complicaciones No toxicidad atribuida al tratamiento en el periodo corto de seguimiento: no radionecrosis, ni edema ni déficit neurológico

Anexo 7. Tablas de evidencia científica para lesiones extracraneales.

PULMÓN	
Estudio	Muacevic A 2007, Munich, Alemania
Diseño	Series de casos
Pacientes	15 pacientes Tumores primarios de células no pequeñas y metástasis pulmonares Volumen tumoral: media 22cc (1.5-64cc)
Seguimiento	Seguimiento clínico y radiográfico 2 meses
Tratamiento	Marcas fiducial intratumoral Respiratory tracking system Dosis única :24Gy/ 75% isodosis
Resultados	Efectividad No datos Complicaciones Neumotorax 13.3% por marcas fiduciales Neumonitis radiológica postradiocirugía 6.6% Nauseas 6.6%
Estudio	Nuyttens JJ 2006, Rotterdam, Holanda
Diseño	Serie de casos 20 pacientes, 22 lesiones Tumores pulmonares metastáticos y recurrentes
Seguimiento	Mediana de seguimiento 4 meses (rango 2-11)
Tratamiento	Marcas intratorácicas, extratorácicas e intravasculares Dosis fraccionada 3 sesiones Tratamiento curativo: Dosis rango 36-60Gy Tratamiento paliativo: mediana 45 Gy /70-80% isodosis;
Resultados	Efectividad Tasa de control local 100% Complicaciones Dolor torácico 15% No neumotorax por marcas fiduciales intratorácicas Dolor pleural severo 5% por marcas fiduciales intravasculares
Estudio	Le QT 2006, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Ensayo clínico Fase I dosis-escala
Pacientes	32 pacientes Tumores pulmonares primarios de células no pequeñas en estadio I (T1N0), inoperables y metástasis pulmonares Volumen diana: mediana 17.1cc (22-103cc)

Seguimiento	18 meses mediana (9-32 meses)
Tratamiento	<p>marcas fudiciales intratumoral</p> <p>23 pacientes "breathhold technique";10 pacientes Synchrony respiratory tracking system</p> <p>Dosis única ; 15Gy/fracción seguida por dosis escala de 5-10Gy hasta un máximo de 30Gy</p> <p>Estructuras críticas: Dmax médula espinal=8 Gy; Dmax plexo braquial=10Gy;2/3 del volumen pulmonar total Dmax ≤5 Gy;50% corazón Dmax ≤ 10 Gy;50% esófago Dmax ≤10Gy; 50% volumen total hígado ≤ 7.5Gy</p>
Resultados	<p>Efectividad</p> <p>Tasa respuesta 60% y 65% para dosis 15Gy y 25Gy respectivamente;100% para dosis 30Gy</p> <p>Tasa de ausencia de recidiva local (Freedom from local relapse rate) al año:</p> <p>Tumores de células no pequeñas: 91% y 51% para dosis > 20Gy y < 20 Gy,respectivamente</p> <p>Supervivencia al año</p> <p>85% y 56% para Tumores de células no pequeñas y metástasis respectivamente</p> <p>Complicaciones agudas</p> <p>Asociadas a la implantación de marcas fiduciales:</p> <p>Neumotorax 19%, 9% requirieron intubación 24-48h</p> <p>Exacerbación de enfermedad obstructiva pulmonar 3 %</p> <p>Fatiga o dificultad respiratoria leve 31%</p> <p>Complicaciones tardías (a los 5 o 6 meses de la radiocirugía)</p> <p>Asociadas a Dosis > 20Gy , RT previa, tumores fundamentalmente centrales y volumen diana > 50cc:</p> <p>Neumonitis 18.7%; 66.6% grado 2 y 3; 33.4% grado 5 en pacientes con RT previa</p> <p>Derrame pleural 3% resuelto espontáneamente</p> <p>Mortalidad 9.3% , causas relacionadas con la radiación 6.2%</p>
Estudio	Whyte R 2003, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Ensayo clínico no aleatorizado fase I
Pacientes	<p>23 pacientes</p> <p>Tumores pulmonares primarios no reseables y metástasis pulmonares</p> <p>Volumen diana: 1-5cm de diámetro máximo</p>
Seguimiento	1-26 meses (media: 7 meses) clínico y radiográfico
Tratamiento	<p>Marcas fudiciales intratumorales o adyacentes al tumor</p> <p>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</p> <p>Dosis única</p> <p>Dosis 15 Gy ;Dosis marginal en médula espinal=800c Gy; Dmax plexo braquial=1000cGy;2/3 del volumen pulmonar total recibió Dmax=500cGy;50% corazón recibió Dmax=1000cGy;50% esófago Dmax por debajo de 1000cGy; 50% intestino por debajo de 750cGy</p>

Resultados	Efectividad Tasa control local 65.2% Enfermedad progresiva 8.6% Complicaciones Complicaciones por marcas fiduciales 17.3%: neumotórax 13.04%, exacerbación enfermedad pulmonar obstructiva crónica 4.3% Complicaciones por radiación grados < a 3 escala de toxicidad RTOG. No leucopenia ni esofagitis ni pneumonitis por radiación Mortalidad 17.3% no atribuida a radiocirugía
PÁNCREAS	
Estudio	Koong A 2004, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Ensayo clínico Fase I dosis-escala
Pacientes	15 pacientes con estado funcional ECOG ≤2 Adenocarcinoma pancreático inoperable Tamaño ≤ 7.5cm
Seguimiento	Mediana de seguimiento 5 meses
Tratamiento	marcas fiduciales Técnicas de breath hold (15-20 segundos) Dosis única rango 15-25Gy; 50% isodosis Volumen tumoral tratado mediana 29cc (rango 19.2 – 71.9)
Resultados	Efectividad Supervivencia global mediana 11 meses Tasa control local del 85.7% Complicaciones: Gastrointestinales grado 1, 2 pacientes
CABEZA Y CUELLO	
Estudio	Voynov 2006, Pittsburg, Estados Unidos
Diseño	Series de casos retrospectiva
Pacientes	22 pacientes Carcinoma recurrente de cabeza y cuello: orofaringe, nasofaringe, laringe región supraglótica, cavidad oral, hipofaringe, esófago cervical Volumen tumoral mediana 19.1cm ³ (2.5-140.3cm ³)
Seguimiento	mediana de seguimiento 19 meses rango 11-40 meses
Tratamiento	Dosis única o fraccionada en 2-8 sesiones Dosis mediana 24Gy rango (10-36)/ 80% isodosis
Resultados	Efectividad Tasa control local 26% Supervivencia por causa específica y supervivencia general a los 2 años del 26% y 22% respectivamente Tasa control de sintomatología 77.2% Complicaciones Toxicidad según escala Common Toxicity Criteria grado 2 y 3, 9.09%

Estudio	Lim M 2004
Diseño	Serie de casos retrospectiva 13 pacientes, 16 lesiones Tumores glomus yugular Tamaño: media 3cm, rango (1.2-6.2cm)
Seguimiento	Clínico mediana 41 meses , rango (4-172) ; radiológico Mediana 27 meses (4 -139 meses)
Tratamiento	8 pacientes tratados con Cyberknife y 5 tratados con LINAC Sistemas con marco en 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 14-27Gy/80% isodosis. Dosis única o fraccionada 1-3 sesiones
Resultados	Efectividad Tasa control local 100% Complicaciones Síntomas transitorios de deficits de pares craneales 13.3% Mortalidad 13.3% no atribuida a radiación
LESIONES ESPINALES	
Estudio	Gerszten PC 2007, Pittsburg, Estados Unidos
Diseño	Serie de casos prospectiva
Pacientes	393 pacientes; 500 lesiones Lesiones metastásicas espinales cervicales, torácicas, lumbares y sacrales Volumen tumoral: 0.20-264mL(media:20)
Seguimiento	mediana 21 meses (3- 53 meses)
Tratamiento	Dosis única :12-25 Gy (media : 20Gy) /80% isodosis; canal espinal :volumen recibido > 8Gy,media 0.6 cm ³
Resultados	Efectividad Control tumoral 75%-90% Mejoría del dolor 86% Mejoría déficit progresivos neurológicos 85,7% Complicaciones Clínicamente no toxicidad aguda ni subaguda por irradiación de la médula espinal; control con RMN cambios en médula espinal sugestivos de toxicidad
Estudio	Gibbs IC 2007, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos prospectiva
Pacientes	74 pacientes;102 lesiones Lesiones metastásicas espinales cervicales, torácicas, lumbares y sacrales; intramedulares y,extramedulares

Seguimiento	0-33 meses (media 9meses) clínico y radiológico
Tratamiento	Marcas fiduciales en lesiones por debajo de C3 e XSight™ Dosis rango 16-25 Gy; médula espinal/cola caballo: rango 3-28Gy Dosis fraccionada 1-5
Resultados	Efectividad Mejoría de la sintomatología 83,8%; 3,2% empeoramiento sintomatología Supervivencia actuarial al año 46% Tiempo mediano de mortalidad 11 meses Complicaciones Mortalidad 51,3% por progresión enfermedad metastásica, 1.53% por sepsis neutropénica post quimioterapia Mielopatía 4,05% en lesiones torácicas
Estudio	Dodd RL 2006, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos prospectiva
Pacientes	51 pacientes; 55 lesiones Tumores espinales benignos intradurales extramedulares Volumen tumoral: 0.136-24.6cm ³ (media: 4.29 cm ³)
Seguimiento	6-73 meses (mediana 23 meses) clínico y radiológico
Tratamiento	Marcas fiduciales Dosis rango 16-30 Gy Dosis única (37%) y fraccionada 2 -5
Resultados	Efectividad: Reducción significativa dolor 25 - 50 % 12 meses después del tratamiento Lesiones estables 54.9% en el seguimiento de 36 meses Complicaciones: Mielopatía postradiocirugía 1.9% a los 8 meses del seguimiento Mortalidad 2.9% por causa no relacionada con la radiocirugía
Estudio	Bhatnagar AK 2005, Pittsburg, Estados Unidos
Diseño	Series de casos prospectiva
Pacientes	44 pacientes , 59 lesiones Tumores benignos extracraneales: neurofibromas, schwannomas, meningiomas, hemangioblastomas, paragangliomas, hemangiopericitomas; 1 malformación arteriovenosa Localización anatómica: 41 espinales, 8 cuello, 3 orbitales, 1 foramen magnum, 1 tronco cerebral Volumen tumoral tratado mediana 4.3cc (rango 0.14 – 98.6cc)
Seguimiento	mediana 8 meses (rango 1-25 meses)
Tratamiento	Marcadores óseos o marcas fiduciales Dosis única ; 3 lesiones fracciones 2 y 5 sesiones Dosis mediana 16Gy /80% isodosis Volumen de médula espinal mediano más de 8 Gy 0.035 cc (rango 0-2.5 cc) , médula espinal máxima dosis mediana 11.5 Gy (rango 0-19.8 Gy).

Resultados	Efectividad Tasa de control local 96% Mejoría sintomatología 68%; sintomatología progresiva con cuadraparesia 2.27% Complicaciones No complicaciones con las marcas fiduciales No toxicidad aguda grados 3,4 o 5 No toxicidad tardía
Estudio	Gwak HS 2005, Seul, Korea
Diseño	Series de casos
Pacientes	9 pacientes Cordomas y condrosarcomas primarios y recurrentes en región alta cervical, clivus, petroclival Volumen tumoral mediana 17.7 cm3 (rango 4.1 –31.5cm3)
Seguimiento	mediana 24 meses (rango 11-30 meses)
Tratamiento	Dosis fraccionada en 3 y 5 sesiones Dosis total margen tumoral 21- 43.6 Gy / isodosis mediana 82% Dosis marginal en términos de SED (session equivalent dose) mediana 22Gy (rango 14.5-24Gy) y de LQED (linear quadratic equivalent doses) mediana 58.7 Gy (rango 49.6-68 Gy).
Resultados	Efectividad Regresión del tumor 44.4%; tumor estable 44.4% Recurrencia 11% que requirió nuevamente tratamiento con CK Complicaciones: No complicaciones agudas importantes - Esofagitis 11% a la semana de tratamiento que requirió medicación con corticoides, analgésicos y agentes emptyng gástricos - 11% otitis y parálisis del 6º par craneal con respuesta a corticoides - Nauseas grado I 44.4%; vómitos grado III 11% - Dolor de cabeza 11% al mes de tratamiento con respuesta a analgésicos - Dolor nucal 11% paciente a las 2 semanas después del tratamiento - Seizure generalizada 11% al mes después del tratamiento Complicaciones tardías: mielopatía sintomática 22%; hemiparrestesia 11% a los 15 meses del CK que requirió descompresión quirúrgica
Estudio	Degen JW 2005 , Washington, Estados Unidos
Diseño	Serie de casos
Pacientes	51 pacientes; 72 lesiones Lesiones metastásicas 58;tumores primarios 14, 6 tumores benignos y 7 malignos ;cervicales, torácicas, lumbares y sacrales Volumen tumoral: media 115ml;máximo volumen 839ml
Seguimiento	Seguimiento clínico y radiológico 35- 683 días (media 350 días)
Tratamiento	Marcas fiduciales Dosis total media : 21.16Gy /70% isodosis; Dosis fraccionada media sesiones 3.6

Resultados	<p>Efectividad</p> <p>Mejoría dolor media puntuación EVA = 21.3 en el seguimiento de 4 semanas, y de 17.4 al año</p> <p>Calidad de vida se mantuvo durante el periodo de seguimiento. Después de 18 meses, el estado de bienestar físico = 33 (puntuación inicial 32) y el estado de salud mental =43.8 (inicial 44.2)</p> <p>Mortalidad 41% por enfermedad sistémica</p> <p>Complicaciones</p> <p>Complicaciones atribuibles a la radiocirugía fueron leves y autolimitadas: nicturia 1.9%, disfagia por esofagitis 5.8%; parestesias 1.9%; fatiga 5.8%; diarrea transitoria 3.9%; paciente ronquera 1.9%</p>
Estudio	Gerszten PC 2004 , Pittsburg, Estados Unidos
Diseño	Serie de casos prospectiva
Pacientes	<p>115 pacientes, 125 lesiones</p> <p>Lesiones espinales metastásicas y tumores benignos; cervicales, torácicas, lumbares y sacrales</p> <p>Volumen diana: 0.3-232cm3(media:27.8)</p>
Seguimiento	Mediana 18 meses (9-30 meses)
Tratamiento	<p>Marcas fiduciales 80 pacientes; 45 pacientes marcador el cráneo</p> <p>Dosis única :12-20 Gy (media : 14Gy) / 80% isodosis; canal espinal :volumen recibido 8Gy,media 0.2 cm3 (rango 0.0-1.7cm3)</p>
Resultados	<p>Efectividad</p> <p>Mejoría del dolor radicular y axial 93.6%</p> <p>Estabilización,mejoría del déficit neurológico 14.8%</p> <p>Complicaciones</p> <p>Nauseas ligeras y transitorias</p> <p>Durotomía 0.86% por marcas fiduciales</p> <p>Episodios de parotiditis aguda 1.7%</p> <p>No mielopatía por radiación</p> <p>No toxicidad aguda por irradiación, no nuevos deficits neurológicos</p>
Estudio	Gerszten PC 2003 , Pittsburg, Estados Unidos
Diseño	Series de casos prospectiva
Pacientes	<p>18 pacientes</p> <p>Tumores sacrales primarios benignos,malignos y metastásicos</p> <p>Volumen tumoral: media: 90ml (rango 23.6-187.4ml)/80%isodosis.</p>
Seguimiento	6 meses de media
Tratamiento	<p>Marcas fiduciales</p> <p>Dosis única:Dosis mantenida 12-20Gy /80% isodosis;contorno tumoral:15Gy;Dmax intratumoral media 18Gy (rango 15-25Gy)</p> <p>Cola de caballo:8Gy en un volumen de media0.1ml; 8Gy en intestino y vejiga</p>
Resultados	<p>Efectividad</p> <p>Mejoría dolor axial y radicular 72.2%</p> <p>No progresión tumoral en el seguimiento</p> <p>Complicaciones</p> <p>No toxicidad aguda radiológica</p>

Estudio	Ryu S 2001, Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos retrospectiva
Pacientes	16 pacientes Lesiones en columna vertebral: 5 malformaciones arteriovenosas y 11 tumores benignos y metastásicos
Seguimiento	3-48 meses clínico y radiológico
Tratamiento	marcas fiduciales Dosis rango 11-25 Gy Dosis fraccionada 1-5:
Resultados	Efectividad Tasa control local del tumor 37.5% Reducción malformacion arteriovenosa 20% Complicaciones No complicaciones atribuidas a radiocirugía.

Anexo 8. Tablas de evidencia científica para otras lesiones extracraneales no tumorales

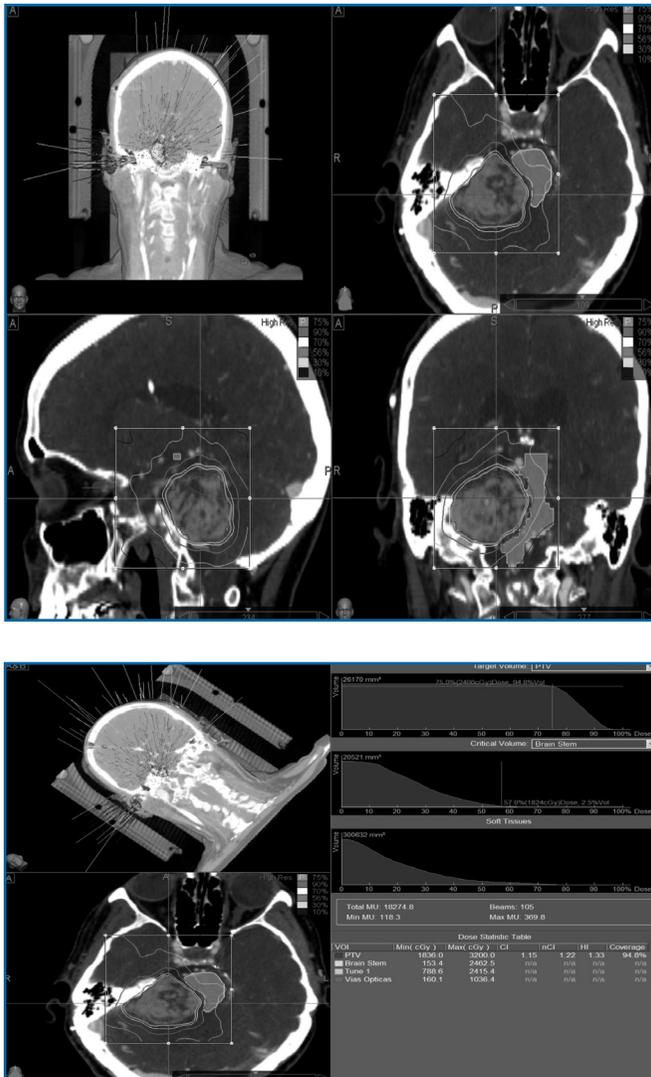
NEURALGÍA DEL TRIGÉMINO							
Estudio	Romanelli P 2003, Stanford, Estados Unidos						
Diseño	Series de casos						
Pacientes	10 pacientes Neuralgia del trigémino refractaria a tratamiento médico						
Seguimiento	2 meses -6 meses						
Indicaciones	Neuralgia del trigémino						
Tratamiento	Planificación del tratamiento con TAC cisternografía <table border="0"> <tr> <td><u>n</u></td> <td><u>Dosis</u></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>media=64.3 Gy (66-70) 80% isodosis</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>60-64Gy / 80% isodosis</td> </tr> </table> Tratamiento en 8mm de longitud del nervio	<u>n</u>	<u>Dosis</u>	5	media=64.3 Gy (66-70) 80% isodosis	5	60-64Gy / 80% isodosis
<u>n</u>	<u>Dosis</u>						
5	media=64.3 Gy (66-70) 80% isodosis						
5	60-64Gy / 80% isodosis						
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. Complicaciones 1 paciente desarrolló disestesias						
Estudio	Lim M 2006 , Stanford, Estados Unidos						
Diseño	Series de casos prospectiva						
Pacientes	29 pacientes Neuralgia del trigémino refractaria a tratamiento médico Volumen tumoral 0.019 – 0.158 ml						
Seguimiento	10 meses de mediana (rango: 2- 24)						
Tratamiento	Dosis única. Dosis media 66.4Gy (60-70) Dosis fraccionada hasta 5 sesiones						
Resultados	Efectividad Tasa del control de dolor 90% Recurrencia del dolor 13.7% Complicaciones Entumecimiento facial 76% Anestesia moderada o severa (14% y 10%) Reducción del reflejo corneal 13.7% Disestesias 6.8% Dificultad en la masticación 6.8% Diplopia transitoria 3.4%						

Estudio	Lim M 2005 , Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos prospectiva
Pacientes	41 pacientes Neuralgia del trigémino idiopática refractaria a tratamiento médico Volumen tumoral tratado mediana 0.085 (rango 0.04- 0.8)
Seguimiento	11.6 meses de media (rango: 1.16- 22.76)
Tratamiento	Dosis única: Dosis media 65.45
Resultados	Efectividad Tasa de control del dolor 92.7% Recurrencia del dolor 15.8 Complicaciones Entumecimiento facial 73.2%
MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS (MAV)	
Estudio	Sinclair J 2006 , Stanford, Estados Unidos
Diseño	Series de casos prospectiva
Pacientes	15 pacientes Malformaciones arteriovenosas intramedulares en pacientes no candidatos a cirugía Volumen tumoral tratado medio 2.36 (rango 0.79- 0.23)
Seguimiento	27.9 meses de media (rango: 3- 59)
Tratamiento	Dosis única :15-25 Gy (media : 20.5 Gy) /80% isodosis; canal espinal :volumen recibido > 8Gy,media 0.6 cm3
Resultados	Efectividad Disminución MAV por control angiográfico 33.3% Complicaciones Deterioro progresivo neurológico 6.6%

Anexo 9. Planificación del tratamiento con Cyberknyfe en lesiones intra-extracraneales

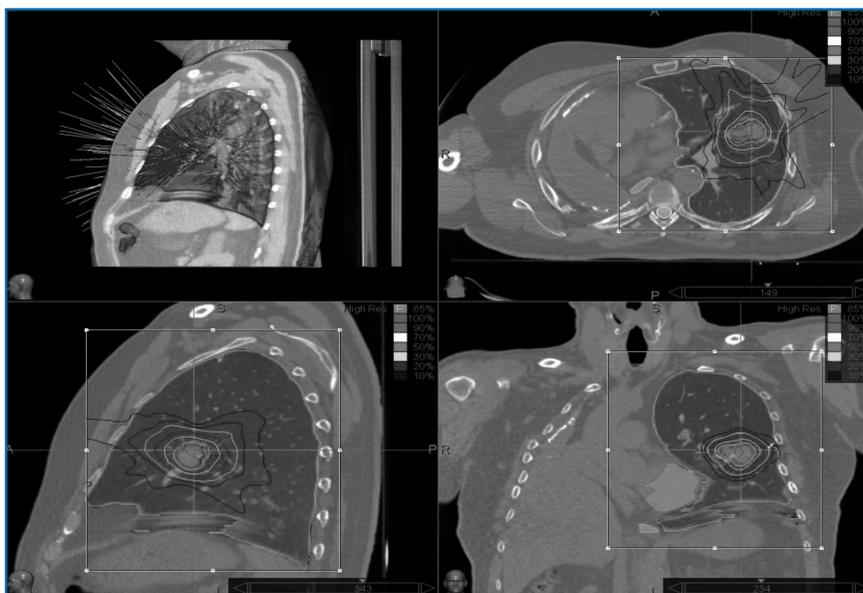
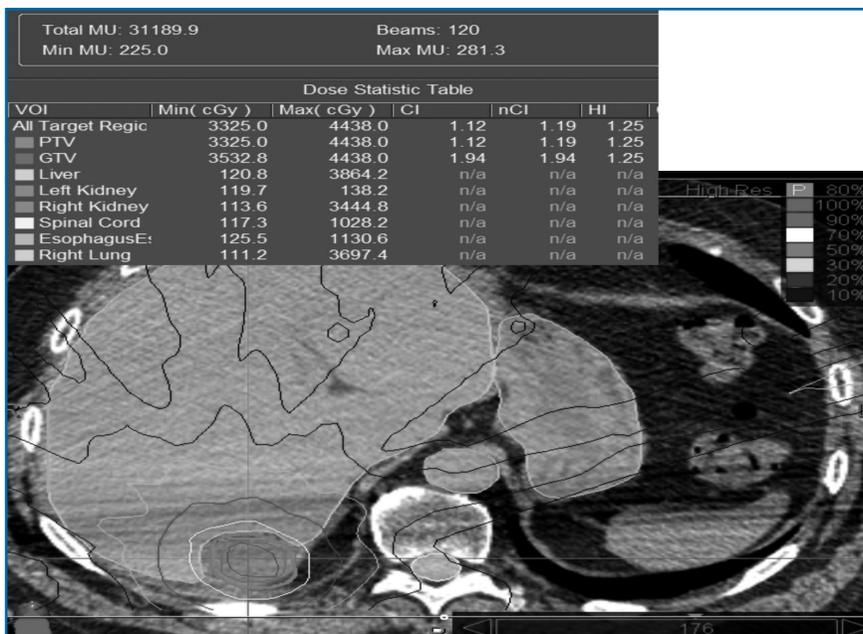
A) Intracraneales

Meningioma



B) Extracraneales

Hígado



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.
2. Reza M. Radiocirugía extracraneal. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnologías Sanitarias de Galicia.2002.Consultas Técnicas: CT2002/06.
3. Adler JR, Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;44(6):1299-1306.
4. Chang SD, Adler JR. Robotics and radiosurgery—the cyberknife. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 76:204-208.
5. Kuo J, Cheng Y, Zbigniew P, Apuzzo M. The Cyberknife Stereotactic Radiosurgery System: Description, Installation, and initial evaluation of use and functionality. *Neurosurgery* 2003;53:1235-1239.
6. Chang SD, Main W, Martin DP, Gibbs IC, Heilbrun MP. An Analysis of the accuracy of the Cyberknife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery* 2003;52(1):140-7.
7. Murphy MJ, Martin D, Whyte R, Hai J, Ozhasoglu C, Le QT. The effectiveness of breath-holding to stabilize and pancreas tumors during radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):475-82.
8. Calcerrada N, Sabés R. Efectividad, seguridad y estimación de costes del sistema de radiocirugía Cyberknife. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; Noviembre 2005. IT01/2005.
9. 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.
10. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality of randomised and non-randomised studies of health care intervention. *J. Epidemiol. Community Health* 1998;52(6):377-84.
11. Grading system en Levels of evidence and grades of recommendation. SIGN Guideline Development Handbook: SIGN 50. 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
12. Hannoun-Levi JM, Benezery K, Bondiau PY, Chamorey E, Marcié S, Gerard JP. Robotic radiotherapy for prostate cancer with CyberKnife. *Cancer Radiother* 2007;11(8):476-82
13. Murphy MJ 2007. Chained lightning, part II: neurosurgical principles, radiosurgical technology, and the manipulation of energy beam delivery.

14. Hoh DJ, Liu CY, Chen JC, Pagnini PG , Yu C, Wang MY, Apuzzo ML Chained lightning, part II: neurosurgical principles, radiosurgical technology, and the manipulation of energy beam delivery. *Neurosurgery*. 2007;61(3):433-46.
15. Andrews DW, Bednarz G, Evans JJ, Downes B.A review of 3 current radiosurgery systems. *Surg Neurol*. 2006;66(6):559-64.
16. Kim GH, park K, Jo MK, lee CN, Yang Km, Cho CG. CyberKnife for the treatment of nonmetastatic prostate cancer: Preliminary results. *Korean Journal of urology* 2006; 47(11):1172-1177.
17. Gerszten PC, Burton SA, Belani CP, Ramalingam S, Friedland DM, Ozhasoglu C, Quinn AE, McCue KJ, Welch WC. Radiosurgery for the treatment of spinal lung metastases. *Cancer*. 2006;107(11):2653-61.
18. Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Greco R, Norton J, Yang GP. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):320-3.
19. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, Friedland DM. Single-fraction radiosurgery for the treatment of spinal breast metastases. *Cancer*. 2005 Nov 15;104(10):2244-54.
20. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, Welch WC. CyberKnife frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for benign tumors of the spine. *Neurosurg Focus*. 2003 May 15;14(5).
21. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, Welch WC. Evaluation of CyberKnife frameless real-time image-guided stereotactic radiosurgery for spinal lesions. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;81(1-4):84-9.
22. Inoue T, Shiomi H, Shimamoto S. Clinical experience of new stereotactic radiotherapy system named CyberKnife. *Nippon Rinsho*. 2001;59(8):1624-31.
23. Takano N, Saito K, Tangoku A, Oka M. Local therapy for stage IV advanced breast cancer with brain metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001 Oct;28(11):1783-6
24. Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, Martin DP, Rice TW, DeCamp MM , 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.
25. 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* 2004. *Phys* ; 58(4):1017-1021.

26. Le QT, Loo BW, Ho A, Cotrutz C, Koong AC, Wakelee H, Kee ST, Constantinescu D, Whyte RI, Donington J. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *Journal of Thoracic Oncology* 2006; 1(8):802-9
27. University Health System Consortium. UHC New/ Emerging Technology Brief: The Cyberknife Stereotactic Radiosurgery System 2003.
28. Sinclair J, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR. Multisession CyberKnife radiosurgery for intramedullary spinal cord arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2006; 58(6):1081-9.
29. 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.
30. Lim M, Villavicencio AT, Burneikiene S, Chang SD, Romanelli P, McNeely L, McIntyre M, Thramann JJ, Adler JR. CyberKnife radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurgical Focus* 2005; 18(5):E9.
31. Lim M, Cotrutz C, Romanelli P, Schaal D, Gibbs I, Chang SD, Adler JR. Stereotactic radiosurgery using CT cisternography and non-isocentric planning for the treatment of trigeminal neuralgia. *Computer Aided Surgery* 2006; 11(1):11-20.
32. 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.
33. Chang SD, Sakamoto GT. The role of radiosurgery for hemangiopericytomas. *Neurosurgical Focus* 2003; 14(5):1-5.
34. Sato K, Baba Y, Inoue M, Omori R. Radiation necrosis and brain edema association with CyberKnife treatment. *Acta Neurochirurgica* 2003- Supplement, 86:513-17.
35. Yoshikawa K, Saito K, Kajiwara K, Nomura S, Ishihara H, Suzuki M. CyberKnife stereotactic radiotherapy for patients with malignant glioma. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2006; 49(2):110-5.
36. 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.
37. Chang SD, Gibbs IC, Sakamoto GT, Lee E, Oyelese A, Adler JR. Staged stereotactic irradiation for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 2005; 56(6):1254-61.
38. 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.

39. 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.
40. Adler JR , Gibbs IC, Puataweepong P, Chang SD. Visual field preservation after multisession cyberknife radiosurgery for periopic lesions. *Neurosurgery* 2006;59(2):244-54.
41. 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.
42. Nishizaki T, Saito K, Jimi Y, Harada N, Kajiwara K, Nomura S, Ishihara H, Yoshikawa K, Yoneda H, Suzuki M, Gibbs IC. The role of cyberknife radiosurgery/radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2006; 49(4):203-9.
43. Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, Chang SD, Harsh IV GR, Adler JR, Soltys SG, Gibbs IC, Remedios L, Katznelson L. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary* 2007;10:19-25.
44. Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, Kato S, Akimura T, Nomura S, Ishihara H, Suzuki M. Image-guided stereotactic radiosurgery with the CyberKnife for pituitary adenomas. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2005;48(2):91-6.
45. 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.
46. Giller CA, Berger BD, Pistenmaa DA, Sklar F, Weprin B, Shapiro K, Winick N, Mulne AF, Delp JL, Gilio JP, Gall KP, Dicke KA, Swift D, Sacco D, Harris-Henderson K, Bowers D. Robotically guided radiosurgery for children. *Pediatric Blood & Cancer* 2005;45(3):304-10.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. Bhatnagar AK, Gerszten PC, Ozhasaglu C, Vogel WJ, Kalnicki S, Welch WC, Burton SA. CyberKnife Frameless Radiosurgery for the treatment of extracranial benign tumors. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2005;4(5):571-6.
51. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, McRae DA, Lunsden M, Dieterich S, Molzahn I, Henderson FC. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *Journal of Neurosurgery Spine* 2005; 2(5):540-9.
52. Gwak HS, Yoo HJ, Youn SM, Chang U, Lee DH, Yoo SY, Rhee CH. Hypofractionated stereotactic radiation therapy for skull base and upper cervical chordoma and chondrosarcoma: preliminary results. *Stereotactic & Functional Neurosurgery* 2005; 83(5-6):233-43.
53. Dodd RL, Ryu MR, Kammerdsupaphon P, Gibbs IC, Chang SD Jr, Adler JR. CyberKnife radiosurgery for benign intradural extramedullary spinal tumors. *Neurosurgery* 2006;58(4):674-85.
54. Gibbs IC, Kammerdsupaphon P, Ryu M-R, Dodd R, Kiernan M, Chang SD, Adler JR. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiotherapy & Oncology* 2007; 82(2):185-190.
55. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007; 15 (32):193-9.
56. Nuyttens JJ, Prevost JB, Praag J, Hoogeman M, Van Klaveren RJ, Levendag PC, Pattynama PM. Lung tumor tracking during stereotactic radiotherapy treatment with the CyberKnife: Marker placement and early results. *Acta Oncologica* 2006;45(7):961-5.
57. 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.
58. Voynov G, Heron DE, Burton S, Grandis J, Quinn A, Ferris R, Ozhasoglu C, Vogel W, Johnson J. Frameless stereotactic radiosurgery for recurrent head and neck carcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2006;5(5):529-35.
59. 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.
60. Muacevic A, Drexler C, Wowra B, Schweikard A, Schlaefler A, Hoffmann RT, Wilkowski R, Winter H, Reiser M. Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for single-session lung radiosurgery using robotic image-guided real-time respiratory tumor tracking. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6(4):321-8.
61. RTOG Radiation Therapy Oncology Group. <http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html#lower>.

62. 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.
63. Schwartz M. Stereotactic radiosurgery: comparing different technologies. *CMAJ* 1998; 158 (5):625-28.
64. Haley D. Stereotactic radiosurgery: an update. Alberta Heritage Foundation for Medical Research May 2002.
65. Lim JN 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.



P.V.P.: 10 euros