

Evaluación de la eficacia, seguridad y efectividad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gamma knife para lesiones intra y extra craneales (actualización)

Assessment of effectiveness and
safety of Cyberknife and
Gamma knife radiosurgery in
intra and extracranial lesions'
treatment (update)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Evaluación de la
eficacia, seguridad y
efectividad
de la radiocirugía
mediante Cyberknife y
Gamma knife para
lesiones intra y extra
craneales
(actualización)

Assessment of effectiveness and
safety of Cyberknife and
Gamma knife radiosurgery in
intra and extracranial lesions'
treatment (update)

Evaluación de la efectividad y seguridad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gammaknife para lesiones intra y extracraneales (actualización) = Assessment of effectiveness and safety of Cyberknife and Gamma knife radiosurgery in intra and extracranial lesions' treatment (update). Amaya Sánchez Gómez. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013

1 CD.- (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

NIPO: 680-14-012-1

Cyberknife
Gammaknife
Radiocirugía
Metástasis cerebrales
Cáncer de pulmón
Cáncer de próstata



Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autor: Amaya Sánchez Gómez

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

Apoyo y gestión documental: Álvarez N, Redondo JC

Revisores externos: Feliciano García Vicente. Radiofísico adjunto del Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital La Princesa; Ana Mañas Rueda. Jefe Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital La Paz.

Los revisores externos no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales.

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

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Investigación, Formación e Infraestructuras Sanitarias

NIPO: 680-14-012-1

Depósito Legal: M-2442-2014

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

Para citar este informe: Sánchez Gómez, A. Evaluación de la efectividad y seguridad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gammaknife para lesiones intra y extracraneales (actualización). Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Evaluación de la eficacia, seguridad y efectividad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gamma knife para lesiones intra y extra craneales (actualización)

Assessment of effectiveness and
safety of Cyberknife and
Gamma knife radiosurgery in
intra and extracranial lesions'
treatment (update)

Declaración de intereses

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

Abreviaturas y acrónimos

CK: Cyberknife

CPCNP: Carcinoma pulmonar de células no pequeñas

CPCP: Carcinoma pulmonar de células pequeñas

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

GK: Gamma knife

RC: Radiocirugía

RCE: Radiocirugía estereotáxica

RM: Resonancia magnética

RTTC: Radioterapia total del cerebro

TC: Tomografía computarizada

TDA: Terapia de deprivación androgénica

Índice

Resumen	11
Abstract	13
Resumen en lenguaje no especializado	15
Introducción	17
Objetivos	23
Metodología	25
Resultados de la búsqueda	27
Informes de evaluación	27
Revisiones sistemáticas	27
Estudios primarios	28
Resultados de efectividad y seguridad	31
Metástasis cerebrales	31
Efectividad del gamma knife y cyberknife en el tratamiento de las metástasis cerebrales	31
Seguridad del gamma knife y cyberknife en el tratamiento de las metástasis cerebrales	31
Cáncer de pulmón	37
Efectividad del gamma knife y cyberknife en el tratamiento del cáncer de pulmón	38
Seguridad del gamma knife y cyberknife en el tratamiento del cáncer de pulmón	39
Cáncer de próstata	40
Efectividad del cyberknife en el tratamiento del cáncer de próstata	41
Seguridad del cyberknife en el tratamiento del cáncer de próstata	42
Discusión	45
Conclusiones y recomendaciones	47
Efectividad y seguridad en el tratamiento de metástasis cerebrales	47
Efectividad y seguridad en el tratamiento del cáncer de pulmón	49
Efectividad y seguridad en el tratamiento del cáncer de próstata	49

Anexos	51
Anexo 1. Tablas de evidencia de los estudios sobre metástasis cerebrales	51
Tabla 1. Características de los estudios experimentales (nivel de evidencia 1) sobre gamma knife para metástasis cerebrales	51
Tabla 2. Características de los estudios analíticos (nivel de evidencia 2) sobre gamma knife para metástasis cerebrales	53
Tabla 3. Características de los estudios descriptivos (nivel de evidencia 3) sobre gamma knife para metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico	56
Tabla 4. Características de los estudios descriptivos (nivel de evidencia 3) sobre gamma knife para metástasis cerebrales recurrentes	60
Tabla 5. Características de los estudios descriptivos (nivel de evidencia 3) sobre gamma knife para metástasis cerebrales (sin datos de tratamientos previos)	66
Tabla 6. Características de los estudios descriptivos (nivel de evidencia 3) sobre cyberknife para metástasis cerebrales recurrentes	67
Tabla 7. Características de los estudios que comparan gamma knife y cyberknife para metástasis cerebrales	69
Anexo 2. Tablas de evidencia de los estudios sobre cáncer de pulmón	70
Tabla 8. Características de los estudios sobre gamma knife para cáncer de pulmón	70
Tabla 9. Características de los estudios sobre cyberknife para cáncer de pulmón	71
Anexo 3. Tablas de evidencia de los estudios sobre cáncer de próstata	75
Tabla 10. Características de los estudios controlados sobre cyberknife para cáncer de próstata	75
Tabla 11. Características de los estudios no controlados sobre cyberknife para cáncer de próstata	76
Bibliografía	83

Resumen

Título: Evaluación de la efectividad y seguridad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gamma knife para lesiones intra y extracraneales

Autora: Amaya Sánchez Gómez

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

Persona de contacto: Paloma Arriola Bolado

Fecha: Junio 2013

Idioma: Español

Tipo de publicación: Informe de evaluación de tecnologías sanitarias. Revisión sistemática

Páginas: 96

Nº Referencias: 119

Tipo de tecnología: Técnica terapéutica radiológica

Palabras clave: Cyberknife, Gamma knife, radiocirugía, metástasis cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de próstata

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gamma knife para lesiones intra y extracraneales.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects y Health Technology Assessment. La búsqueda se realizó en mayo de 2013. Por tratarse de una actualización de un informe anterior, se limitó la búsqueda a estudios publicados a partir del 2007. Debido al elevado número de estudios existentes que cumplían los criterios de inclusión, se incluyeron solamente los que emplearan las tecnologías para el tratamiento de metástasis cerebrales, cáncer de pulmón y cáncer de próstata. Se llevó a cabo un análisis crítico de la literatura, una extracción de los resultados de interés y una clasificación del nivel de evidencia.

Abstract

Title: Assessment of effectiveness and safety of Cyberknife and Gamma knife radiosurgery in intra and extracranial lesions' treatment.

Author: Amaya Sánchez Gómez

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

Contact: Paloma Arriola Bolado

Date: June 2013

Language: Spanish

Publication type: Health Technology Assessment. Systematic review

Pages: 96

N° References: 119

Technology: Radiological therapeutic technique

Key words: Cyberknife, Gamma knife, radiosurgery, brain metastasis, lung neoplasms, prostatic neoplasms

Objectives: To assess the effectiveness and safety of Cyberknife and Gamma knife radiosurgery in intra and extracranial lesions' treatment.

Methodology: A systematic review of the literature recorded in the Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects and Health Technology Assessment databases was held. Databases were searched from 2007 to may 2013, as it was an update of a previous report. Due to large number of eligible studies, only those referring to brain metastasis, lung and prostate cancer were included. An in-depth analysis of published literature was done, leading to the extraction of selected end points and evidence grading.

Resumen en lenguaje no especializado

Introducción: El Gamma knife (GK) y el Cyberknife (CK) son sistemas para la realización de técnicas de radiocirugía. El primero se basa en la emisión de rayos gamma generados de fuentes de cobalto, precisa de un marco estereotáxico y se utiliza para lesiones intracraneales. El segundo se basa en un acelerador lineal Linac y no requiere marco estereotáxico, lo que permite la aplicación de la radiocirugía a otras zonas más allá del cerebro.

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gammaknife para lesiones intra y extracraneales.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects y Health Technology Assessment. La búsqueda se realizó en mayo de 2013. Por tratarse de una actualización de un informe anterior, se limitó la búsqueda a estudios publicados a partir del 2007. Debido al elevado número de estudios existentes que cumplían los criterios de inclusión, se incluyeron solamente los que emplearan las tecnologías para el tratamiento de metástasis cerebrales, cáncer de pulmón y cáncer de próstata. Se llevó a cabo un análisis crítico de la literatura, una extracción de los resultados de interés y una clasificación del nivel de evidencia.

Resultados: Se incluyeron 73 estudios primarios, de los cuales 41 incluían pacientes con metástasis cerebrales, 16 con cáncer de pulmón y 16 con cáncer de próstata. Además se evaluaron 7 revisiones sistemáticas (6 referidas a las metástasis cerebrales y 1 al cáncer de pulmón) y 4 informes de evaluación (todos ellos sobre el tratamiento de metástasis cerebrales). La mayoría de estudios incluidos fueron cohortes de pacientes sin grupo control. Se encontraron 3 ensayos controlados, uno de ellos aleatorizado, así como 7 estudios de cohortes sobre el tratamiento de las metástasis cerebrales. Sólo se identificó un estudio controlado en el caso del cáncer de próstata y ninguno para el cáncer de pulmón.

Conclusiones: Hay evidencia procedente de ECAs sobre la RCE en el tratamiento de las metástasis cerebrales, combinado o en monoterapia, en comparación con otras alternativas como RTTC o cirugía más RTTC. En pacientes con una única metástasis tratados con RCE y RTTC hay evidencia de una mejoría de la supervivencia en comparación con el tratamiento solo con RTTC. El tratamiento con RCE y RTTC en comparación con la monoterapia con RCE mejoró significativamente el control local y el con-

trol a distancia pero se asoció a deterioro cognitivo con más frecuencia y no hubo diferencias en cuanto a supervivencia. Otras comparaciones requieren mayor evidencia para poder establecer conclusiones. Hay evidencia nivel 2 sobre similar efectividad y seguridad del GK y del CK para las metástasis cerebrales. Respecto al tratamiento con CK del cáncer de próstata y de pulmón en estadios precoces, se ha encontrado evidencia preliminar con datos de seguridad y efectividad favorables, que debe ser contrastada con estudios controlados de calidad con mayor seguimiento.

Introducción

La radiocirugía (RC) tiene como objetivo la destrucción de poblaciones celulares para 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 de una alteración funcional determinada. La RC debe ser considerada como una técnica radioterápica estereotáxica que utiliza haces de radiaciones ionizantes dirigidos de forma precisa al volumen a tratar, administrando un alto gradiente de dosis y protegiendo los órganos y tejidos sanos adyacentes. El término estereotaxia se refiere a la utilización de un dispositivo, marco o guía, que permite localizar la lesión a tratar mediante un sistema de coordenadas. Las fuentes de radiación que utiliza son bien fotones en forma de rayos gamma o en forma de rayos X, producidos en un acelerador lineal (Linac) o bien partículas pesadas, protones, producidas en un ciclotrón.

Sistema Gamma knife

El sistema Gamma knife se basa en la emisión simultánea de rayos gamma generados por 192 fuentes de Cobalto 60. Los haces convergen con elevada precisión en un punto, el isocentro, en el que se debe posicionar la lesión diana. Requiere el uso de un marco estereotáxico, que constituye un sistema de coordenadas según el cual se definen los puntos de tratamiento y emplea un sistema de fijación, que precisa en ocasiones anclaje en la calota craneal (1). Este sistema está diseñado exclusivamente para tratar lesiones intracraneales (2). En 1998 se introdujo el primer modelo de Gamma knife, el modelo B, al que le siguieron los modelos C y 4C (3). En el último modelo (Gamma knife Perfexion, figura 1), las fuentes de cobalto se deslizan sobre tres grupos de colimadores de distinto diámetro (4, 8 y 16 mm) y con un perfil de dosis variable. Es posible utilizar los diferentes colimadores o bloquear alguno de los 8 sectores de irradiación en los que se agrupan las fuentes de Cobalto 60, lo que permite mejorar la precisión de irradiación en la lesión diana, reduciendo la exposición indeseada de otras zonas, así como un mejor control de la dosis protegiendo de una irradiación excesiva (4).

Figura 1. Sistema Gamma knife (modelo Perfexion)



La RC con Gamma knife requiere de cuatro fases: en primer lugar, anclaje del marco estereotáxico al paciente, bajo anestesia local; a continuación, realización de una prueba de imagen (resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC), o angiografía magnética) en condiciones estereotáxicas para la localización y contorneo del volumen a tratar así como de las estructuras de riesgo; planificación dosimétrica computarizada; y finalmente comprobación de la exactitud del sistema en tiempo real y administración de la radiación mediante los haces convergentes de radiación gamma.

Sistema Cyberknife

El sistema Cyberknife fue desarrollado a comienzos de los años 1990 por John Adler, neurocirujano en la Universidad de Stanford. En 1999 la FDA aprobó por primera vez este sistema para uso intracraneal y en el año 2001 recibió aprobación para localizaciones extracraneales(1).

Cyberknife se basa en un acelerador lineal LINAC ligero montado sobre un robot industrial (figura 2). Supone un cambio de paradigma en la tecnología radioterápica en varios aspectos. El brazo robótico tiene seis grados de libertad y permite movimientos en todas las direcciones. Administra múltiples

haces de irradiación no isocéntricos ni coplanares, lo que permite una dosis óptima pero sin compromiso de la homogeneidad en la dosis (5). Como parte del equipo, la sala de tratamiento consta de un sistema de rayos X ortogonal guiado por imagen, que permite la ubicación de los volúmenes de tratamiento a tiempo real durante la sesión de tratamiento. Como puntos de referencia utiliza las estructuras óseas o marcadores fiduciales radio-opacos implantados cerca de la lesión (1). Se elimina por tanto la necesidad de fijación esquelética, lo que permite la aplicación de la radiocirugía a otras zonas más allá del cerebro (5). Además, permite el tratamiento en varias sesiones, en lo que recibe el nombre de radioterapia estereotáxica fraccionada.

Figura 2. Sistema Cyberknife



1: brazo robótico; 2: acelerador; 3: colimador; 4: sistema de imagen por rayos X; 5: láser; 6: cámaras infrarrojas (Synchrony ®); 7: tabla (Robocouch ®) Fuente: (6)

Puesto que el sistema fue concebido inicialmente para uso intracraneal, su uso para indicaciones neuroquirúrgicas, especialmente para el tratamiento de tumores cerebrales, está bien descrito. Además, su uso se ha extendido para radiocirugía en localizaciones extracraneales, fundamentalmente en cuello, pulmón, hígado, páncreas y próstata, en lo que se denomina radioterapia corporal estereotáxica (1), que se caracteriza por ser una irradiación con altas dosis, en pocas fracciones (de una a siete), con alta precisión y guiada por la imagen en tiempo real.

El procedimiento se estructura, de igual manera que en el caso de Gamma knife, en cuatro fases: inmovilización del paciente, toma de imágenes, cálculo dosimétrico, verificación y tratamiento. 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 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. Con los dispositivos de inmovilización puestos, se realizan las pruebas de imagen (TC y/o RM fundamentalmente). Las imágenes obtenidas por TC o RM 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. En la fase de administración del tratamiento, a diferencia del bisturí de rayos gamma, que permanece inmóvil durante el procedimiento, una parte del aparato de LINAC gira alrededor del paciente suministrando los haces de radiación desde distintos ángulos.

Existen otros fabricantes de máquinas de acelerador lineal, tales como Novalis Tx™, X-Knife™, y Axesse™.

Comparación entre los sistemas Gamma knife y Cyberknife

Los dos sistemas de radiocirugía presentan varias características diferenciales que se describen en la tabla 1.

Tabla 1. -Características principales de los sistemas Gamma knife y Cyberknife

Características	Gamma knife	Cyberknife
Fuente de radiación	Rayos gamma generados por fuentes de Cobalto 60	Acelerador lineal que produce rayos X de 6 MV
Inmovilización	Invasiva. Marco estereotáxico fijado a la cabeza	No invasiva, con máscara termoplástica
Precisión	<0,05 mm	< 1 mm
Localización de la lesión	A través del marco estereotáxico	Seguimiento a tiempo real de la lesión. Corrección constante de la posición del acelerador lineal para que se irradie según la posición exacta de la lesión
Administración de la dosis	Punto estático de convergencia	Rotación circular isocéntrica y no isocéntrica
Imagen	TC, IRM	TC, TC 4D, IRM, PET, PET_TC y fusión de varios sistemas de imagen
Uso	Intracraneal	Intracraneal y extracraneal
Dosis	Única	Única o fraccionada

TC: Tomografía computerizada; IRM: Imagen por resonancia magnética; PET: Tomografía por emisión de positrones Fuentes: (4, 5, 7)

Objetivos

- Evaluar la efectividad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gamma knife para lesiones intra y extracraneales.
- Evaluar la seguridad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gamma knife para lesiones intra y extracraneales.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos:

- Búsqueda de revisiones sistemáticas en las bases de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects).
- Búsqueda de informes de evaluación en la base de datos HTA (Health Technology Assessment).
- Búsqueda de estudios primarios en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, y Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Puesto que se trata de una actualización de la revisión sistemática publicada en el año 2007 (8), se limitó la búsqueda a estudios publicados a partir del año 2007.

La estrategia de búsqueda fue la siguiente:

Pubmed, Embase	"radiosurgery"[MeSH Terms] AND ("gamma knife"[All Fields] OR Cyberknife[All Fields]) Límites: 2007-2013
Cochrane, DARE y HTA	MeSH Descriptor Radiosurgery Límites: 2007-2013

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 Gamma knife aplicado a lesiones localizadas a nivel intracraneal o extracraneal.
- Estudios en los que se evalúe el Cyberknife aplicado a lesiones localizadas a nivel intracraneal o extracraneal.
- Estudios que comparen el Gamma knife y/o el Cyberknife con otros sistemas de radiocirugía estereotáxica u otras técnicas terapéuticas.

- Estudios en los que se aporten datos de efectividad clínica del Gamma knife y/o Cyberknife: 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 del Gamma knife y/o Cyberknife.

Criterios de exclusión:

- Series de casos que incluyen menos de 6 pacientes
- 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.
- Estudios que sólo presenten resultados intermedios y no resultados finales (por ejemplo, cambios celulares o histopatológicos)

Clasificación del nivel de evidencia

Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática se empleó la clasificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (9), que se muestra a continuación:

- 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.

Resultados de la búsqueda

Informes de evaluación

Se encontraron 10 informes de evaluación, de los cuales se excluyó uno por estar en coreano y no disponer de resumen en inglés, en los que se evalúan las siguientes técnicas e indicaciones:

- Microcirugía, radiocirugía estereotáxica y radioterapia en el tratamiento de meningiomas.
- Cirugía estereotáxica para malformaciones arteriovenosas y tumores intracraneales.
- Radiocirugía estereotáxica mediante técnicas robotizadas para indicaciones espinales y extracraneales.
- Radiocirugía estereotáxica mediante técnicas robotizadas para indicaciones torácicas y abdominales.
- Radiocirugía estereotáxica mediante técnicas robotizadas para indicaciones intracraneales.
- Comparación entre dos técnicas de radiocirugía: Gamma knife y aceleradores lineales.
- Actualización sobre Cirugía estereotáxica.
- Evaluación médica y económica de la radiocirugía para el tratamiento de metástasis cerebrales.
- Tomoterapia, Gamma knife y Cyberknife para pacientes con tumores del pulmón, del sistema nervioso central o intraabdominales.

Revisiones sistemáticas

Se encontraron tres revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane, en las que se estudian las siguientes técnicas:

- Comparación entre cirugía y radiocirugía en pacientes con metástasis cerebral única de cáncer pulmonar de células no pequeñas.
- Comparación entre la radioterapia total del cerebro (RTTC) versus la combinación de RTTC y radiocirugía para las metástasis cerebrales.
- Evaluación de la RTTC para el tratamiento de metástasis cerebrales múltiples de nuevo diagnóstico, en la que se incluye la comparación entre RTTC y radiocirugía.

Se encontraron además las siguientes revisiones sistemáticas:

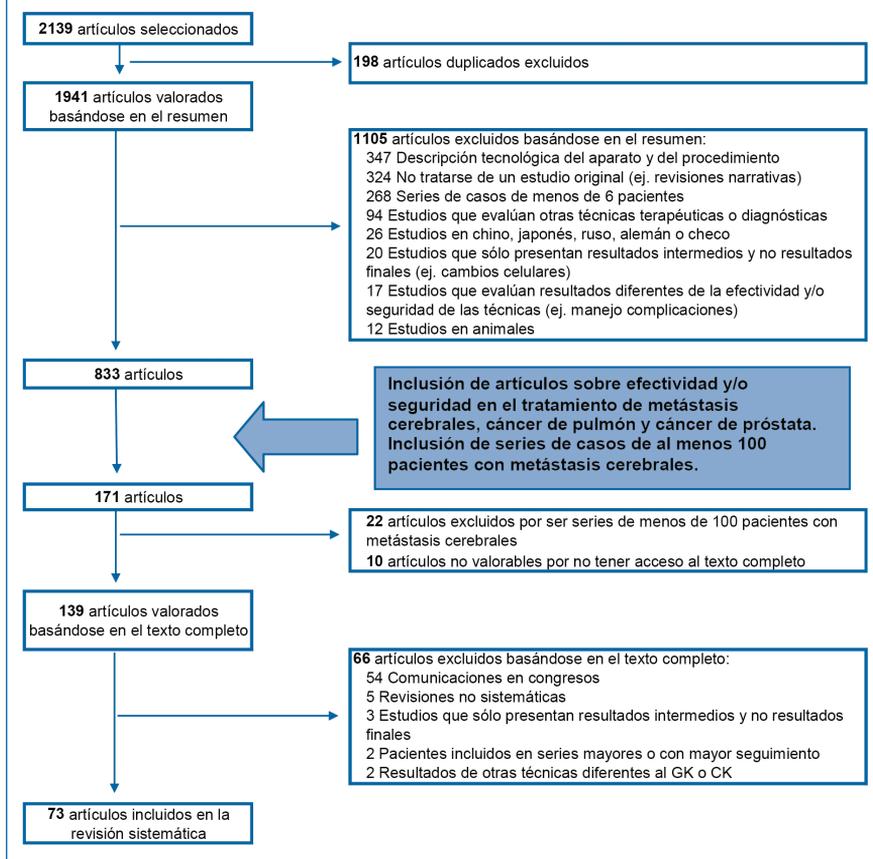
- Segundo tratamiento en el manejo de las metástasis cerebrales recurrentes o progresivas.
- Cirugía estereotáxica en el manejo de pacientes con metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico.
- Aplicaciones de la cirugía estereotáxica en la enfermedad neurooncológica.
- Relación dosis efecto en radioterapia estereotáxica para metástasis cerebrales.
- Dosis óptima efectiva de la radioterapia estereotáxica corporal para el cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio I.
- Radioterapia paliativa para metástasis óseas.
- Radiocirugía estereotáxica, radioterapia total del cerebro o ambas para pacientes con un número limitado de metástasis cerebrales.
- Radiocirugía estereotáxica para los hemangiomas del seno cavernoso.

Estudios primarios

A partir de la estrategia de búsqueda se identificaron 2139 estudios primarios. Tras eliminar 198 duplicados, 1941 fueron revisados basándose en el resumen. De ellos, 1105 fueron excluidos por los motivos presentados en la figura 2, quedando 833 artículos que a partir del resumen podían cumplir los criterios de inclusión establecidos inicialmente.

Debido al elevado número de publicaciones que cumplían con los criterios de inclusión y al elevado número de indicaciones terapéuticas del Gamma knife y Cyberknife, se optó por incluir en este informe de evaluación únicamente los resultados de efectividad y seguridad en el tratamiento de metástasis intracraneales y de cáncer de pulmón y de próstata. Además, en el caso de las metástasis cerebrales, se amplió la exclusión a las series de casos con menos de 100 pacientes, quedando finalmente 73 estudios incluidos en el informe (figura 3).

Figura 3. Diagrama de artículos incluidos y excluidos, especificando las causas de la exclusión



Resultados de efectividad y seguridad

Metástasis cerebrales

En España, la incidencia global de cáncer (sin incluir los tumores de piel no melanoma) en el año 2012 se estimó en 450 y 265 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente (10). Una proporción importante de las personas con cáncer, entre el 20 y el 40%, desarrollarán una o más metástasis cerebrales (11, 12). A medida que los avances terapéuticos aumentan la supervivencia de los pacientes con cáncer, se incrementa también el número de personas-año en riesgo de desarrollar metástasis cerebrales (13). Las metástasis de tumores de órganos sólidos representan el 90-95% del total de metástasis cerebrales, incluyendo la afectación meníngea (14). Aproximadamente el 37-50% de los pacientes con tumores de órganos sólidos presentarán una única metástasis mientras que el 50-63% presentarán metástasis múltiples en la presentación inicial (11).

Las metástasis cerebrales no tratadas se asocian a una mediana de supervivencia de 4 semanas; en la mayoría de estos pacientes la muerte se debe a causas neurológicas más que a la enfermedad sistémica (12). A pesar del desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas, el pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales sigue siendo pobre (15). La RCE es una de las modalidades de tratamiento disponibles, cuyo objetivo principal es el control local tumoral duradero, puesto que la mayoría de las recurrencias locales son sintomáticas y se asocian con déficits neurológicos (16). Aunque la definición de control local no siempre es uniforme, en la mayoría de los estudios es considerada como la ausencia de crecimiento tumoral.

Efectividad del Gamma knife y Cyberknife en el tratamiento de las metástasis cerebrales

Resultados de los informes de evaluación

Cuatro informes de evaluación recogen datos sobre la efectividad de la radiocirugía estereotáxica (RCE) en el tratamiento de metástasis cerebrales.

En una actualización de la evidencia científica sobre la RCE disponible entre 2001 y 2007 (17) se concluye que a partir de los datos de dos ensayos

controlados aleatorizados (ECAs) publicados en el año 2006, el añadir radioterapia total del cerebro (RTTC) al tratamiento con Gamma knife mejora la supervivencia en pacientes con una única metástasis cerebral. Además, los datos de un ensayo muestran que el tratamiento combinado mejoró o estabilizó la independencia funcional a los 6 meses del tratamiento. La evidencia de que la radiocirugía estereotáxica pueda mejorar el control tumoral y la funcionalidad de los pacientes con hasta tres metástasis se consideró menos concluyente.

Una evaluación de la radiocirugía para el tratamiento de metástasis cerebrales (18) revisó la literatura científica entre 2002 y 2007. En ella solo se encontró información concluyente sobre el tratamiento combinado de RCE y RTTC en comparación con RCE o RTTC en monoterapia. Según la evidencia disponible el tratamiento combinado está asociado con mejor control tumoral local y función neurológica. Sólo en pacientes con una única metástasis se asocia a una mayor supervivencia en comparación con el tratamiento sólo con RTTC.

Una revisión rápida de la literatura científica publicada entre 2004 y 2009 por la Agencia Canadiense de Tecnologías en Salud sobre Tomoterapia, Gamma knife y Cyberknife para pacientes con tumores del pulmón, del sistema nervioso central o intraabdominales (19) concluyó que, de manera general, el uso del Gamma knife era efectivo o producía beneficios similares cuando se comparaba con otros tratamientos como microcirugía, RTTC o radioterapia convencional (RT). Se encontró un estudio publicado en el año 2007 que comparaba Gamma knife respecto a microcirugía más RTTC para el tratamiento de metástasis cerebrales en el que los pacientes tratados con Gamma knife tuvieron mayor tasa de recurrencia a distancia al año pero menor toxicidad. La supervivencia y el control tumoral fueron similares.

No se pudo valorar un informe de evaluación de la RCE asistida por robot para indicaciones intracraneales publicado en 2011 por Hayes (20) por no poder acceder al texto completo.

Resultados de las revisiones sistemáticas

Se encontraron tres revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane con resultados sobre la RCE para el tratamiento de las metástasis cerebrales. Estas revisiones no diferencian la técnica de RCE empleada.

En la primera se evaluó la efectividad del tratamiento combinado de RTTC y RCE (grupo 1) comparado con el tratamiento solo con RTTC (grupo 2) para las metástasis cerebrales, analizando los estudios publicados hasta el año 2009 (21). Se realizó un metanálisis de dos ECAs publicados en 1999 y 2004 con un total de 358 participantes, sin encontrar diferencias

estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los dos grupos, aunque en pacientes con una única metástasis la supervivencia sí fue significativamente mayor en el grupo 1 (6,5 meses vs 1,4 meses), así como en los pacientes clase I según el análisis de particiones recursivas (RPA por sus siglas en inglés), constituida por pacientes con un índice de Karnofsky ≥ 70 , enfermedad primaria controlada, edad menor de 65 años y ausencia de enfermedad extracraneal. Además, se encontraron diferencias significativas en el control local y estatus funcional favorables al grupo 1. Sin embargo, y al no poder excluir sesgos en los estudios, los autores recomendaron interpretar estos resultados con cautela.

La segunda revisión sistemática encontrada se centró en la RTTC para el tratamiento de metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico, en una actualización de una revisión previa en la que se incluyeron estudios publicados hasta el año 2011 (22). Se incluyeron los mismos ECAs que en la revisión sistemática previamente mencionada que comparaban el tratamiento combinado de RTTC y RCE respecto a RTTC, con similares conclusiones. Respecto a la comparación entre RCE versus RCE junto con RTTC, las conclusiones se basaron en tres ECAs en pacientes con 1-4 metástasis, que no encontraron diferencias significativas en la supervivencia global. La adición de la RTTC mejoró significativamente el control local y el control a distancia. Por otro lado, un ensayo concluyó que los pacientes en tratamiento combinado presentaban con más frecuencia deterioro neurocognitivo.

Por último se pretendió evaluar la efectividad de la cirugía comparada con RCE (sola o en combinación con RTTC) para pacientes con metástasis cerebral única de cáncer de pulmón de células no pequeñas (23). Sin embargo, no se encontraron estudios aleatorizados que compararan ambas técnicas.

Linskey et al. (24) publicaron una revisión sistemática sobre RCE para el tratamiento de metástasis cerebrales sólidas de nuevo diagnóstico en adultos, analizando la literatura publicada entre 1990 y 2008. En esta revisión los autores no diferencian el tipo de RCE empleada.

Al comparar el tratamiento combinado de una única dosis de RCE (grupo 1) con RTTC respecto al tratamiento sólo con RTTC (grupo 2), encontraron evidencia para emitir una recomendación de nivel 1 (según la escala de la Asociación Americana de Neurocirujanos y el Congreso de Neurocirujanos ref Robinson 2009) sobre la mayor supervivencia en el grupo 1 en pacientes con metástasis cerebral única y con un índice de Karnofsky ≥ 70 ; recomendación nivel 2 sobre el mayor control local y mantenimiento de la capacidad funcional en el grupo 1 en pacientes con 1-4 metástasis; recomendación nivel 3 con evidencia no concluyente sobre una mayor supervivencia en el grupo 1 en pacientes con 2-3 metástasis; recomendación nivel 4 basada en evidencia clase III sobre una supervivencia en el grupo 1 en pacientes con

metástasis cerebrales y con un índice de Karnofsky >70.

Respecto a la comparación entre una única dosis de RCE (grupo 1) versus RTTC combinado con RCE (grupo 2), concluyeron una recomendación nivel 2 sobre una mayor supervivencia en el grupo 1. En relación al control local la evidencia no fue concluyente. La evidencia de clase I mostró un menor riesgo de recurrencias a distancia en el grupo 2.

En la comparación entre cirugía combinada con RTTC (grupo 1) versus RCE junto con RTTC (grupo 2), la recomendación fue nivel 2 sobre la efectividad de ambas estrategias y supervivencias equivalentes.

La recomendación sobre RCE versus RTTC fue únicamente de nivel 3, encontrando una posible superioridad de la RCE en cuanto a supervivencia en pacientes con 1-3 metástasis.

Se evaluó el tratamiento secundario de metástasis cerebrales recurrentes o progresivas (definidas como aquellas que recurren o progresan en cualquier lugar del cerebro, ya sea el de la metástasis original u otro) en una revisión sistemática de los estudios publicados entre 1990 y 2008 (25). No se encontraron estudios que compararan las distintas técnicas (RCE, RTTC, cirugía, quimioterapia), por lo que se concluyó que la evidencia era insuficiente como para realizar recomendaciones definitivas sobre el tratamiento a emplear y que la elección se debería individualizar según las características de los pacientes (estatus funcional, número de metástasis, tratamientos previos, tipo de cáncer primario).

Una revisión sistemática de los estudios publicados entre 1990 y 2009 sobre la relación dosis-efecto de la RCE para el tratamiento de las metástasis cerebrales (26) concluyó que el control local a los 12 meses después de una única sesión de RCE es altamente dependiente de la dosis, siendo superior (>80%) con ≥ 21 Gy y menor (<50%) con ≤ 15 Gy. Estas conclusiones se basan en estudios que emplearon tanto RCE con Gamma knife como con aceleradores lineales (Linac). Se excluyeron los estudios en los que la RCE se empleaba como adyuvante tras RTTC o tras cirugía.

Resultados de los estudios primarios

Los estudios primarios incluidos en este informe de evaluación se agruparon según la técnica de RCE empleada (Gamma knife o Cyberknife) y según el nivel de evidencia.

Se encontraron tres ensayos controlados, uno aleatorizado, sobre el Gamma knife (GK) para el tratamiento de las metástasis cerebrales. En el estudio de Muacevic et al.(27) se comparó la combinación de cirugía y RTTC respecto al GK en pacientes con una única metástasis. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, en el control local

ni en la capacidad funcional pero sí una mayor recurrencia a distancia en el grupo tratado con GK, aunque este efecto se perdió al ajustar por la RCE de rescate. En el grupo de GK se observó una menor toxicidad y una mejoría en la calidad de vida a las 6 semanas que se perdió a los 6 meses. Los dos ensayos controlados no aleatorizados (28, 29) estudiaron el tratamiento con GK en comparación con RTTC en pacientes con metástasis múltiples. Las características principales de los pacientes no diferían entre los dos grupos. En los dos estudios se encontró una supervivencia mayor en el grupo tratado con GK, que sólo alcanzó la significación estadística en uno de ellos. En el estudio de Lee et al. (28) se evaluó la capacidad funcional, los años de vida ajustados por calidad y el coste-efectividad de las dos estrategias, siendo el resultado significativamente favorable para el grupo tratado con GK.

Seis estudios de cohortes retrospectivos con resultados de efectividad del GK para el tratamiento de metástasis cerebrales fueron identificados. Las comparaciones fueron heterogéneas. Un estudio comparó GK con RTTC (30) encontrando una supervivencia significativamente mayor en el grupo tratado con GK, aunque en este grupo el 29% de los pacientes recibió también RT paliativa). Al comparar el tratamiento con GK en relación al combinado de GK y RTTC (31, 32) dos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, tanto global como libre de progresión, ni en la incidencia de nuevas metástasis. Otro estudio comparó el tratamiento con GK como adyuvante de la cirugía versus la cirugía con RTTC (33). No se encontraron tampoco diferencias significativas en la supervivencia. Por último, la cirugía en combinación con GK versus GK como única terapia en pacientes con metástasis única cerebelar (34) resultaron ser estrategias igualmente efectivas en cuanto a mediana de tiempo hasta la progresión local, supervivencia global y supervivencia libre de progresión. En pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de mama de nuevo diagnóstico no se encontraron tampoco diferencias significativas entre estas dos estrategias terapéuticas en cuanto a control local y supervivencia (35).

Se identificaron 32 cohortes retrospectivas, sin grupo control, de más de 100 pacientes sobre efectividad y/o seguridad del GK para el tratamiento de metástasis cerebrales. Los resultados de efectividad más frecuentemente valorados fueron el control local y la supervivencia. Un número menor de estudios presentó datos de supervivencia libre de progresión (que según el estudio varió entre progresión local o progresión incluyendo la aparición de nuevas metástasis en cualquier lugar del cerebro) y en general este dato se presentó para un número menor del total de pacientes, aquellos para los que se contaba con datos de seguimiento radiológico. Para valorar los resultados, los estudios se agruparon según se empleara el GK como tratamiento inicial en pacientes con metástasis de nuevo diagnóstico o como tratamiento de rescate (fundamentalmente tras cirugía o RTTC). Nueve estudios (36-

44) incluyeron pacientes con metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico, encontrando un alto porcentaje de control local tumoral (91-95%) al año, con una mediana de supervivencia entre 9 y 15 meses y una supervivencia a los 12 meses entre 45 y 55%. La supervivencia libre de progresión al año osciló entre 44 y 69%. En cada uno de estos estudios los pacientes tenían de una a múltiples metástasis de tumores primarios de diferentes localizaciones. Varios estudios recogen tratamientos de rescate (con GK, RTTC o cirugía) en el seguimiento a los pacientes. Un estudio incluyó pacientes con metástasis cerebrales únicamente de cáncer de mama, en las que el control local fue del 97% y la mediana de supervivencia 13 meses.

En catorce estudios (45-58) un porcentaje variable de los pacientes incluidos había recibido tratamientos previos al GK para las metástasis cerebrales. En estos pacientes el control local tumoral fue superior al 90% a los 6 meses y descendió al 86% a los 12 meses. La mediana de supervivencia se encontró entre los 4 y los 9 meses en la mayoría de los estudios, alcanzando los 14 meses en un estudio que incluyó solamente pacientes con metástasis de carcinoma pulmonar de células no pequeñas. La supervivencia a los 12 meses osciló entre el 21 y el 45% mientras que la supervivencia libre de progresión se recogió en un menor número de estudios con valores entre 44 y 59%.

En tres estudios se empleó GK para el tratamiento de metástasis cerebrales, pero no se especificó si los pacientes habían recibido previamente otros tratamientos (59-61). Los datos de control local presentados fueron heterogéneos en cuanto al momento de valoración. En un estudio realizado en metástasis en el tronco del encéfalo el control local a los 12 meses fue del 82,7%. La mediana de supervivencia osciló entre los 6 y los 12 meses.

El número de estudios primarios en los que se empleó CK para el tratamiento de metástasis cerebrales fue menor que en el caso de GK, encontrándose tan sólo cinco estudios con datos de efectividad y/o seguridad (62-66), cuatro de ellos con menos de 100 pacientes. En los cinco estudios los pacientes incluidos presentaban metástasis recurrentes tratadas previamente, en porcentajes variables. Los datos de control local a los 6 meses alcanzaron entre el 80 y el 99%, mientras que a los 12 meses los porcentajes descendieron al 64-95%. Se encontró una mediana de supervivencia de entre 5,5 y 12 meses y una tasa de supervivencia al año variable, entre 37 y 68%.

Por último, un estudio comparó la efectividad del GK y del CK en el tratamiento de metástasis cerebrales (67). En este estudio, de nivel de evidencia 2, se emparejaron correctamente los dos grupos de tratamiento en cuanto a las principales características relacionadas con el resultado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los principales resultados de efectividad tras la radiocirugía (control local, control cerebral a distancia y supervivencia) entre ambas técnicas.

Seguridad del Gamma knife y Cyberknife en el tratamiento de las metástasis cerebrales

La evidencia de la seguridad del Gamma knife y Cyberknife procede de estudios primarios. En el estudio de Muacevic et al.(27) que comparaba el tratamiento combinado de cirugía y RTTC en relación con el tratamiento con Gamma knife, se encontró una mayor frecuencia de efectos adversos grado 1 o 2 en el grupo que recibió cirugía y RTTC. No hubo diferencias en cuanto a los efectos adversos grado 2 o 3. Se utilizaron los criterios de toxicidad tardía o crónica elaborados por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)(68), donde la no toxicidad se considera grado 0 y la muerte del paciente, directamente relacionada con la toxicidad, se considera grado 5. En el ensayo controlado que comparaba RTTC con Gamma knife (28) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos neurológicos, que alcanzaron el 5% en el tratamiento con Gamma knife.

En las cohortes retrospectivas, de pacientes con metástasis cerebrales tratados con Gamma knife, el efecto adverso más frecuentemente encontrado fue la necrosis por radiación, que se presentó en la mayoría de los estudios en el 6-9%, si bien en dos estudios los porcentajes fueron menores (2-3%). Otras complicaciones del tratamiento fueron déficits neurológicos transitorios (1-3%) y convulsiones (3%). Efectos adversos como hidrocefalia, hemorragia intracraneal o ataxia se encontraron en menos del 1% de los pacientes en algunas series. Yamamoto et al. (57) estudiaron las complicaciones tardías tras el tratamiento con Gamma knife, encontrando una incidencia de 4,2% y 21,2% a los 60 y 120 meses respectivamente. Estas complicaciones fueron mayoritariamente masas o quistes.

El tratamiento con Cyberknife ocasionó necrosis por radiación en porcentajes algo menores a los del Gamma knife (2-6%), así como empeoramiento de la función neurológica o nuevos déficits neurológicos en 2-6% de los pacientes, que en ocasiones resultaron en convulsiones.

El estudio de Wowra et al., que comparó los tratamientos Gamma knife y Cyberknife entre sí (67), no encontró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo, en Europa (10) y en España (69). El número estimado de nuevos casos de cáncer de pulmón en España en el año 2012 fue 21.780 casos en hombres y 4.940 casos en mujeres, con unas tasas de incidencia estandari-

zadas por edad de 76,8 y 15,7 por 100.000 habitantes respectivamente (10). El cáncer broncopulmonar se separa en dos grandes grupos: el de células no pequeñas (CPCNP), el más frecuente y que representa alrededor del 80-85% de los casos, y el de células pequeñas (CPCP), que constituye el 15-20% restante. A efectos terapéuticos se trata de dos entidades distintas que requieren un abordaje diferente, si bien en ambos es determinante el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y el estado general del paciente (70). La detección y el tratamiento precoz han mejorado el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón (71). El tratamiento estándar para el CPCNP en estadios precoces es el control local invasivo mediante resección quirúrgica, típicamente lobectomía (72). Para los pacientes inoperables o que rechazan la cirugía, la radioterapia de haz externo es frecuentemente empleada (73). Ambos tratamientos conllevan una importante disminución en la función pulmonar. Recientemente se han producido avances significativos en tecnologías terapéuticas que pueden reducir el daño al tejido pulmonar sano durante el tratamiento, siendo una de las opciones la radiocirugía.

Efectividad del Gamma knife y Cyberknife en el tratamiento del cáncer de pulmón

Resultados de las revisiones sistemáticas

Se encontró un meta-análisis en el que se evaluó la dosis biológica efectiva óptima en el uso de la radioterapia corporal estereotáxica para el CPCNP (74). Se incluyeron 2587 pacientes procedentes de 34 estudios observacionales, obteniéndose mayores estimaciones de supervivencia a los 2 y 3 años en los pacientes tratados con dosis medias (83,2-106 Gy; supervivencia de 76,1% y 63,5% respectivamente) o medio-altas (106-146 Gy; supervivencia de 68,3% y 63,2% respectivamente) que en los pacientes tratados con dosis bajas (<83,2 Gy; supervivencia de 62,3% y 51,9% respectivamente) o altas (>146 Gy; supervivencia de 55,9% y 49,5% respectivamente).

Resultados de los estudios primarios

De los 16 estudios encontrados con resultados de efectividad en el tratamiento del cáncer de pulmón, uno de ellos (75) utilizó Body Gamma knife, una tecnología desarrollada y empleada en China que permite el tratamientos de lesiones extracraneales. En este estudio de nivel de evidencia 3 rea-

lizado en 43 pacientes con CPCNP estadio I-II, el control local al mes del tratamiento fue del 95%, descendiendo al 77,5% al año. La supervivencia al año fue del 92% y a los 5 años del 43%.

Los 15 estudios restantes utilizaron radiocirugía mediante Cyberknife. Todos ellos son cohortes de pacientes en los que no hay un grupo control, tratándose por tanto de evidencia nivel 3.

La mayoría de ellos incluyeron pacientes con CPCNP primario estadio I inoperables o que rechazaron la cirugía (76-86). La respuesta total (desaparición de la lesión) osciló entre el 14 y el 50%. El control local varió según el tiempo de seguimiento, aunque se mantuvo elevado: a los 3 meses fue del 95%; al año entre el 85 y el 93% y a los dos años entre el 78 y el 96%. Las tasas de supervivencia al año variaron entre el 62 y el 94%. En los estudios con mayor seguimiento, se encontraron tasas de supervivencia a los dos años entre 78 y 96%.

Dos estudios (87, 88) incluyeron un 50-60% de pacientes con CPCNP primario en estadios más avanzados (II a IV). Uno de ellos (87) evaluó los resultados de control local y supervivencia; se alcanzó el control tumoral local en todos los pacientes y una supervivencia del 85% a una media de seguimiento de 23 meses. El otro (88) tenía como objetivo estudiar la función pulmonar tras el tratamiento con Cyberknife. No encontró diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de las pruebas de función pulmonar pre y post tratamiento, preservándose la función pulmonar.

Tres estudios incluyeron no sólo pacientes con cáncer pulmonar primario, sino también con metástasis pulmonares (86, 89, 90). Sólo uno de ellos presentó los resultados desagregados según tipo de lesión (86), con un control local y una supervivencia al año del 62 y 85% respectivamente para los pacientes con metástasis.

Seguridad del Gamma knife y Cyberknife en el tratamiento del cáncer de pulmón

Un estudio aportó evidencia sobre la seguridad del Body Gamma knife en el tratamiento del cáncer de pulmón (75). Los efectos adversos encontrados en 43 pacientes fueron todos de grado 1-2 (leves o moderados, según la escala del National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 (91)). Los más frecuentes fueron neumonitis y toxicidad hematológica aguda (23%), seguido de dermatitis y esofagitis aguda (16%). La toxicidad tardía se presentó en el 2-5% de los pacientes en forma de neumonitis o dermatitis.

Trece estudios incluyeron datos de seguridad del Cyberknife en el tratamiento del cáncer de pulmón. Las escalas de toxicidad empleadas fueron

la NCI-CTCAE (91) o la RTOG/ EORTC (68). En ambas escalas los efectos adversos se clasifican de grado 1 a 5 en orden ascendente de gravedad. El efecto adverso informado más frecuentemente, fue neumonitis por radiación mayoritariamente grado 1-2 (porcentaje de pacientes más frecuente entre el 13 y el 27%). Un estudio (86) encontró valores más bajos, del 2%. Tres estudios refirieron pacientes con neumonitis grado 3, tanto aguda como tardía, en el 4-5% de los casos. El porcentaje de pacientes con esofagitis grado 1-2 se situó entre el 2-5%. El dolor torácico se presentó entre el 1 y 6% de los pacientes. El estudio de Nuyttens et al. (90) presentó la mayor frecuencia de efectos adversos: neumonitis aguda y tardía 38 y 31% respectivamente; esofagitis aguda y tardía 18 y 4% respectivamente y dolor torácico agudo y tardío 5 y 11% respectivamente. Algunos estudios encontraron otros efectos adversos, como fibrosis grado 1 (6%), fístula bronquial (5%) y astenia, disnea o tos.

Cáncer de próstata

En el año 2012 el cáncer de próstata supuso la localización de cáncer primario más frecuente (22,8% del total de tumores) y la tercera causa de muerte por cáncer en hombres en los países de la Unión Europea. Sobre el total en hombres y mujeres supuso el segundo tipo más frecuente (13,7%), después del cáncer de mama (10). En España y de manera similar al conjunto europeo, el cáncer de próstata fue la localización tumoral más frecuente (10) y la tercera causa de muerte por cáncer en varones (69), según los últimos datos disponibles correspondientes al año 2012 y 2011 respectivamente. Se estima una incidencia estandarizada por edad de 96,8 por 100.000 varones españoles (10). En un estudio de las tendencias de la incidencia de cáncer de próstata en España entre 1975 y 2004 se observó una tendencia creciente, con un incremento anual del 1,3% hasta 1990 y del 7,3% a partir de ese año. Este incremento, más acentuado en el segundo periodo, se atribuye fundamentalmente al incremento en la tasa de detección por la introducción de la prueba del antígeno prostático específico (PSA) (92).

Hasta el 90% de los nuevos diagnósticos presentan enfermedad localizada (93). Según la clasificación TNM del cáncer de próstata (94), los estadios T1 (tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen) y T2 (tumor confinado en la próstata) corresponden a enfermedad localizada. El tratamiento del cáncer de próstata precoz es controvertido. En el año 2008, una revisión sistemática encontró evidencia insuficiente como para concluir que había un mayor beneficio de alguna de las opciones terapéuticas (95), entre las que se incluyen prostatectomía radical, radioterapia de haz externo, braquiterapia intersticial con colocación

de semillas o terapia de deprivación androgénica. La elección de cualquiera de los tratamientos existentes está asociada con potenciales riesgos y efectos adversos que pueden tener un impacto en la calidad de vida (96). La radioterapia corporal estereotáxica a través de tecnologías como el Cyberknife, constituye un mecanismo de administración de radiación hipofraccionada, típicamente en cinco sesiones, que puede ser adecuada para el cáncer de próstata (97), en un esfuerzo por mejorar la precisión, disminuir la toxicidad a estructuras adyacentes e incrementar la dosis administrada para mejorar los resultados (98).

Efectividad del Cyberknife en el tratamiento del cáncer de próstata

Resultados de los estudios primarios

A partir de la búsqueda realizada se encontraron 14 estudios con resultado de efectividad del Cyberknife para el tratamiento del cáncer de próstata. Se trata de cohortes de pacientes o ensayos clínicos en fases iniciales (I o II) no controlados. La mayoría utilizan una pauta de cinco sesiones con una dosis total entre 35 y 38 Gy.

Doce estudios incluyeron pacientes con enfermedad localizada estadio T1-T2 (99-110), con una mediana de PSA pre-tratamiento entre 4,9 y 7,7 ng/ml. Cuatro estudios emplearon en algunos pacientes de moderado y alto riesgo terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con Cyberknife (99, 101, 108, 110), aunque en dos de ellos se presentaron los resultados desagregados (101, 110). La mediana de la PSA post-tratamiento descendió a valores entre 0,2 y 0,78 ng/ml con un rango en la mediana del tiempo del seguimiento entre 12 meses y 5 años. La mediana del PSA nadir (el valor más bajo de PSA alcanzado tras el tratamiento) se mencionó en pocos estudios, en los que fue equivalente a la mediana del valor post-tratamiento. El descenso de los valores de PSA se presenta en función del tiempo, alcanzándose un menor PSA nadir a mayor tiempo de seguimiento. La supervivencia libre de progresión bioquímica encontrada fue 98-99% a los 2 años, 95-98% a los 3 años, 86-94% a los 4 años y 93% a los 5 años en el estudio con mayor seguimiento. Dos estudios (99, 103) refirieron recurrencias en el 2 y el 7% de los pacientes, respectivamente.

Dos estudios incluyeron pacientes estadio T3 (extendido más allá de la cápsula prostática) además de pacientes con tumores confinados. Uno de ellos evaluó la efectividad del Cyberknife en combinación con la radioterapia de intensidad modulada y encontró a los 6 meses de seguimiento un

descenso de la mediana de PSA de 10,6 a 1,5 ng/ml pre y pos-tratamiento respectivamente (111). Lee et al. (112) obtuvieron un descenso de la PSA a valores de 0,4 ng/ml a una mediana de tiempo de 24 meses y una supervivencia libre de recaída bioquímica del 88% en los pacientes sin hormonoterapia adyuvante

Seguridad del Cyberknife en el tratamiento del cáncer de próstata

Se encontraron 16 estudios con datos de seguridad sobre el Cyberknife para el tratamiento del cáncer de próstata.

La toxicidad se clasificó mediante las escalas NCI-CTCAE (91) o RTOG/ EORTC (68), en las que los efectos adversos se clasifican de menor a mayor gravedad, - de grado 1 a grado 5-. Se utilizó el Cuestionario de Salud SF-12 (113), una versión reducida del cuestionario SF-36, para evaluar la calidad de vida general; así como un cuestionario para la calidad de vida específica para cáncer de próstata, el Índice Expandido Compuesto de Cáncer de Próstata (Expanded Prostate Cancer Index Composite, EPIC) que divide los ítems en cuatro dominios: urinario, intestinal, sexual, y hormonal (114). Algunos estudios emplearon índices específicos para cada una de estas dimensiones. Se empleó el índice de la Asociación Americana de Urología (AUA) para evaluar los síntomas urinarios, el cual consta de 7 preguntas que cubren los aspectos de frecuencia, nicturia, debilidad del flujo urinario, dificultad para iniciar el flujo urinario, intermitencia, vaciado incompleto y urgencia (115). El inventario de la salud sexual masculina (Sexual Health Inventory for Men, SHIM)(116) se utilizó para valorar la presencia y gravedad de la disfunción eréctil. Un estudio empleó la escala de evaluación rectal (Rectal assessment score, RAS).

El único estudio que incluyó un grupo de comparación, pacientes tratados con prostatectomía radical (117), evaluó la calidad de vida tras tratamiento de los pacientes con cáncer estadio T1-T2. Encontró una mayor calidad de vida respecto a la función urinaria y sexual en los pacientes tratados con Cyberknife, mientras que la calidad de vida respecto a la función intestinal fue superior en los pacientes sometidos a cirugía. Las mayores diferencias se observaron a los 1-6 meses tras el tratamiento. Se trató de un estudio de cohortes retrospectivo con algunas limitaciones como las diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en algunas características relevantes de los pacientes, como la edad, PSA, Gleason, estadio T, nivel de riesgo y volumen prostático.

La toxicidad urinaria e intestinal fue mayoritariamente grado 1-2 (leve o moderada). Los resultados muestran una toxicidad urinaria aguda grado 1

que osciló entre 3 y 59%, mientras que el rango para el grado 2 se mantuvo en valores menores, entre 7 y 19%. En cuanto a la toxicidad urinaria tardía grado 1 se encontraron valores entre 2 y 46%, similares a los del grado 2 (entre 1 y 44%). Algunos estudios informaron entre 1 y 5% de toxicidad urinaria tardía grado 3. Mc Bride et al. (107) encontraron como efectos adversos urinarios más frecuentes, frecuencia urinaria y disuria. En el estudio de Chen et al. los efectos adversos grado 1 más frecuentes a los 24 meses fueron incontinencia y urgencia (11%), retención urinaria (9%), disuria (7%) y hematuria (4%). En las escalas AUA y EPIC urinaria no se encontraron descensos significativos tras el tratamiento. En algunos casos se encontró un incremento transitorio en los primeros meses tras tratamiento para después regresar a los valores pre- tratamiento.

Respecto a la toxicidad intestinal, en la fase aguda se describen efectos adversos grado 1 entre el 7 y el 24,4% de los pacientes; grado 2 entre el 1 y el 24%. En la fase tardía, la frecuencia de toxicidad grado 1 se mantuvo entre 1 y 33%, con valores menores en la toxicidad grado 2 (2-21%) y hasta un 5% de pacientes con toxicidad grado 3. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, proctitis y en menor medida sangrado rectal. Los estudios identificaron ligeros descensos en las escalas RAS o EPIC intestinal en los primeros meses tras tratamiento y en algunos casos un regreso posterior a los valores pre- tratamiento.

Los resultados de función sexual se presentaron de manera heterogénea. Algunos estudios encontraron un mantenimiento de la potencia sexual en aquellos que la conservaban antes del tratamiento, 79-83% de los pacientes. Dos estudios no encontraron descensos significativos en las escalas de función sexual al año del tratamiento (105, 109). Otros estudios encontraron, sin embargo, incrementos en la disfunción eréctil y descensos en la puntuación de las escalas de función sexual (102, 104, 107), que en un caso regresaron a los valores pre-tratamiento a los 6 meses (111).

Cuatro estudios evaluaron la calidad de vida según el cuestionario SF-12: tres de ellos no encontraron cambios significativos durante el seguimiento (105, 108, 109), mientras que el tercero identificó una mejora en la calidad de vida a los 6 meses (111).

Discusión

Este informe de evaluación constituye una actualización de la revisión sistemática sobre efectividad y seguridad del Cyberknife (CK) para lesiones intra y extracraneales realizada en el año 2007 (8). En ella se encontraron 35 estudios publicados entre 2001 y 2007 que presentaban resultados de efectividad y/o seguridad para cualquier indicación terapéutica. Los estudios incluidos eran de baja calidad, series de casos en su mayoría, con limitaciones metodológicas y tamaño muestral reducido, por lo que los autores no aportaban un nivel de evidencia suficiente como para obtener conclusiones sobre la eficacia y seguridad de esta tecnología. En el año 2007 la tecnología del CK era de uso relativamente reciente, mientras que posteriormente su uso ha experimentado una fuerte expansión, lo que, unido al hecho de incluir la evaluación de la tecnología de Gamma knife (GK), resultó en un gran incremento en el número de artículos existentes al realizar la presente actualización. En este sentido y debido a la abundante literatura científica, este informe de evaluación se ha centrado en el uso de las dos tecnologías de RCE, CK y GK, para tres indicaciones especialmente relevantes por su epidemiología en nuestro país: las metástasis cerebrales y el cáncer de pulmón y de próstata.

Los objetivos de este informe eran la evaluación de la efectividad de dos tecnologías específicas, el GK y el CK. Sin embargo, se encontraron informes de evaluación y revisiones sistemáticas ya existentes en las que se evaluaba la RCE sin diferenciar el dispositivo empleado. Estos resultados, se han incluido en este informe de evaluación por considerar que aportan evidencia de relevancia y que los distintos dispositivos de RCE comparten características comunes que pueden derivar en resultados similares. De hecho, un estudio incluido en esta revisión sistemática, comparó la efectividad del CK y del GK en el tratamiento de las metástasis cerebrales y no encontró diferencias estadísticamente significativas en los principales resultados de efectividad. Sin embargo, la estrategia de búsqueda para los estudios primarios incluyó los términos Gamma knife o Cyberknife, por lo que estudios primarios que evalúen la RCE con dispositivos diferentes a los que son objeto de esta evaluación o en los que no se especifique el dispositivo de RCE, pueden no haberse incluido; esto podría haber supuesto una pérdida de información posiblemente extrapolable a las tecnologías en estudio.

Los estudios encontrados para las tres indicaciones evaluadas, metástasis cerebrales, cáncer de pulmón y de próstata, son principalmente cohortes de pacientes analizadas de manera retrospectiva o menos frecuentemente prospectiva, de nivel de evidencia 3. Estos estudios aportan información re-

levante de efectividad y de seguridad de las técnicas. Sin embargo, al existir distintas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de estas tres lesiones, son necesarios estudios controlados aleatorizados de nivel de evidencia 1 para poder establecer recomendaciones concluyentes y aplicables para la toma de decisiones en la práctica clínica.

Los estudios no controlados presentaron en general limitaciones que afectan a la calidad de los mismos y que dificultan la generalización de los resultados.

En las cohortes de pacientes con metástasis cerebrales tratados con GK, algunas de las limitaciones encontradas fueron la inclusión de pacientes con características heterogéneas (histología y volumen tumoral, número y localización de las metástasis o capacidad funcional entre otras), la utilización como tratamiento único o combinado y la utilización de tratamientos de rescate durante el seguimiento, que pueden afectar a los resultados de efectividad y hacen que sea difícil la comparación. Las medidas de efectividad presentaron también cierta heterogeneidad, aunque en la mayoría de los estudios se incluyeron datos de control local y de supervivencia. En ocasiones no se especificó la manera de valorar algunos resultados de efectividad, como es el caso del control local o la supervivencia libre de progresión. Los tiempos de seguimiento son en muchas ocasiones menores de 1 año, aunque se ven afectados por la reducida supervivencia de estos pacientes. Los estudios emplearon distintas dosis en el tratamiento, lo que pudiera haber tenido un impacto en los resultados de efectividad, tal y como se concluye en una revisión sistemática incluida en este informe, en la que se encontró que el local a los 12 meses fue altamente dependiente de la dosis.

En los estudios no controlados sobre el tratamiento del cáncer de pulmón y de próstata, las características de los pacientes están mejor delimitadas, si bien los tamaños muestrales son reducidos y se requieren tiempos de seguimiento mayores.

Conclusiones y recomendaciones

Efectividad y seguridad en el tratamiento de metástasis cerebrales

La evidencia disponible procede mayoritariamente de estudios realizados con Gamma knife (GK). Sin embargo, un estudio comparativo entre GK y Cyberknife (CK) no encontró diferencias significativas en cuanto efectividad o seguridad y los resultados de las cohortes de pacientes tratados con las dos técnicas muestran resultados que se mantienen en rangos similares.

Varios informes de evaluación y revisiones sistemáticas analizaron la evidencia disponible en relación a la RCE sin especificar el dispositivo, y encontraron evidencia que comparaba con algunas de las alternativas terapéuticas disponibles.

Se encontró evidencia de nivel 1, procedente de varios informes de evaluación y revisiones sistemáticas, sobre mejoría de la supervivencia en pacientes con una única metástasis cerebral en tratamiento combinado de RCE y RTTC en comparación con tratamiento solo con RTTC. En pacientes con hasta cuatro metástasis se encontró evidencia menos concluyente, nivel 2, sobre el mayor control local y mantenimiento de la capacidad funcional del tratamiento combinado.

Dos revisiones sistemáticas encontraron estudios que comparaban el tratamiento combinado de RCE y RTTC con el tratamiento solo con RCE. Una de ellas, elaborada por la Colaboración Cochrane y que incluyó estudios más recientes, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global. La adición de RTTC mejoró significativamente el control local y el control a distancia pero se asoció a deterioro cognitivo con más frecuencia.

Un ECA comparó GK respecto a cirugía más RTTC para pacientes con una única metástasis cerebral. La supervivencia y el control tumoral fueron similares. Los pacientes tratados con GK tuvieron mayor tasa de recurrencia a distancia al año (aunque este efecto se perdió al ajustar por la RCE de rescate) pero menor toxicidad.

Existe evidencia procedente de ensayos controlados no aleatorizados en relación al tratamiento con GK comparado con la RTTC. Aunque los resultados apuntan a una superioridad en la supervivencia y capacidad funcional en el grupo tratado con GK, la evidencia no se puede considerar concluyente.

Para otras comparaciones la evidencia es poco concluyente. Así, se encontró evidencia nivel 2 sobre una efectividad y supervivencia similares para las siguientes comparaciones: cirugía y RTTC versus RCE y RTTC; GK versus tratamiento combinado de GK con RTTC.

Las cohortes de pacientes tratados con CK fueron menos numerosas y se refirieron a grupos de pacientes en los que se incluían metástasis recurrentes. Los resultados de control local, así como de supervivencia, se mantuvieron en rangos similares a los de las series tratadas con GK.

En los resultados de seguridad, el estudio comparativo entre CK y GK no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas. En las cohortes de pacientes, el efecto adverso más frecuente para ambas técnicas, fue la necrosis por radiación (entre 2-9%). Entre el 1 y el 6% de los pacientes experimentaron un empeoramiento de la función neurológica.

Debido a la existencia de múltiples alternativas de tratamiento, que a menudo se emplean en combinación, es necesario ampliar la evidencia procedente de ECA, especialmente para algunas comparaciones como RCE versus cirugía en el tratamiento de metástasis única, para las que la evidencia es aún insuficiente. Los estudios controlados, así como las revisiones sistemáticas, deben incluir siempre resultados de seguridad. La calidad de vida tras la intervención, es un factor clave, especialmente si consideramos que los resultados de supervivencia tras los distintos tratamientos son pobres, aunque también compleja su valoración, pues dependerá de diversos factores como la localización de la lesión, la situación basal del paciente previa al tratamiento, etc.

En resumen, se puede concluir que hay evidencia procedente de cohortes de pacientes de la efectividad del GK y CK en el control tumoral de las metástasis cerebrales, aunque asociado a bajas supervivencias. Se dispone de evidencia nivel 2 sobre similar efectividad y seguridad de ambas técnicas para las metástasis cerebrales. Existe evidencia nivel 1 sobre mejoría de la supervivencia en pacientes con una única metástasis tratados con RCE y RTTC en comparación con tratamiento solo con RTTC. Sin embargo, la evidencia sobre la comparación del GK y CK frente a otras alternativas terapéuticas es aún insuficiente, por lo que se requiere la realización de ECAs que comparen efectividad y seguridad.

Efectividad y seguridad en el tratamiento del cáncer de pulmón

Se encontró evidencia nivel 3, procedente de cohortes de pacientes sin grupo control, sobre el tratamiento con CK del cáncer pulmonar de células no pequeñas, fundamentalmente en estadio I, en pacientes inoperables. La ma-

yoría de los estudios incluyeron un número reducido de pacientes (menos de 50), con periodos de seguimiento menores de 2 años. El control local se mantuvo elevado al año (85-93%). Las tasas de supervivencia al año variaron entre el 62 y el 94%. En los estudios con mayor seguimiento, se encontraron tasas de control local y de supervivencia a los dos años entre 78 y 96%. La mayoría de los estudios planificaron el tratamiento en 3-5 sesiones, aunque la dosis media total varió entre 35 y 60 Gy.

La evidencia encontrada en pacientes con estadios de enfermedad más avanzados es escasa, tan sólo dos estudios, aunque los resultados resultaron prometedores en cuanto a control local y a preservación de la función pulmonar.

Los efectos adversos presentados fueron mayoritariamente grado 1-2 (neumonitis por radiación y esofagitis) aunque algunos estudios refirieron casos de neumonitis grado 3 (4-5%).

En resumen, se puede concluir que existe evidencia, aún preliminar y centrada fundamentalmente en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadios muy precoces, sobre resultados favorables de efectividad y seguridad del CK.

Sin embargo, estos resultados deben completarse con ECAs que comparen con las alternativas de tratamiento existentes, con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento. En una revisión no narrativa sobre la RCE para el tratamiento del cáncer de pulmón (118) se informa de la existencia de varios ensayos clínicos en curso o recién finalizados sin resultados aún publicados, entre los cuales hay ECAs que emplean como grupo de comparación pacientes tratados con cirugía.

Efectividad y seguridad en el tratamiento del cáncer de próstata

La mayoría de los estudios encontrados aportan evidencia de nivel 3 sobre la efectividad del CK en el cáncer de próstata localizado (estadio T1-T2), logrando un descenso en los valores de PSA hasta valores de 0,2-0,78 ng/ml para una mediana de tiempo de seguimiento que alcanzó hasta los 5 años y con una supervivencia libre de progresión bioquímica superior al 90%. La evidencia relacionada con estadios más avanzados del cáncer de próstata (estadio T3) es muy limitada con tan solo dos estudios de nivel de evidencia 3, en uno de los cuales se empleó CK en combinación con otra modalidad terapéutica, por lo que no se pueden extraer conclusiones.

La información sobre la seguridad del CK en el tratamiento del cáncer de próstata es algo más abundante. Se encontró evidencia de nivel 2 que comparaba CK con cirugía para el cáncer de próstata localizado, re-

sultando mayor calidad de vida respecto a la función urinaria y sexual en los pacientes tratados con CK y superior calidad de vida en los sometidos a cirugía, respecto a la función intestinal. En las cohortes de pacientes tratados con CK la toxicidad urinaria e intestinal fue mayoritariamente grado 1 y 2. Las escalas de calidad de vida en relación a la función urinaria no se vieron afectadas tras el tratamiento, mientras que en la función intestinal se encontraron descensos ligeros frecuentemente transitorios. Los resultados en relación a la función sexual no fueron concluyentes, aunque apuntan a un descenso en la función sexual en los primeros meses post-tratamiento, que podría recuperarse posteriormente.

En resumen, se dispone de evidencia preliminar procedente de cohortes de pacientes con cáncer de pulmón en estadios precoces que apunta a resultados favorables del tratamiento con CK en cuanto a supervivencia libre de progresión bioquímica. Sin embargo, se requieren estudios controlados y aleatorizados con mayor tiempo de seguimiento para poder emitir recomendaciones concluyentes. De igual manera, la evidencia sobre seguridad es preliminar, pero apunta a efectos adversos leves o moderados y a resultados positivos en las escalas de valoración de calidad de vida para las funciones sexual, urinaria e intestinal. Futuros estudios podrán apoyar a una mayor fuerza en las conclusiones y recomendaciones.

Anexos

Anexo 1. Tablas de evidencia de los estudios sobre metástasis cerebrales

Tabla 1. -Características de los estudios experimentales (nivel de evidencia 1) sobre Gamma knife para metástasis cerebrales.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales- Nivel de evidencia 1					
Muacevic et al. 2008, Alemania (27)	Ensayo controlado aleatorizado. Evidencia 1+	64 pacientes. Metástasis única cerebral con diámetro ≤ 3 cm. Tumores primarios más frecuentes: pulmón, mama, tracto genitourinario, melanoma. Enfermedad sistémica estable. Karnofsky ≥ 70 . Sin diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, Karnofsky, tamaño tumoral, localización, tumor primario, clasificación RPA y tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la metástasis. Tratamientos previos: SD.	33 pacientes cirugía+RTTC. 31 pacientes GK. Dosis marginal media 21 Gy (rango 14-27 Gy). Dosis máxima media 41 Gy(rango 28-54 Gy).	Mínimo 12 meses tras último enrolado.	<p>Mediana de supervivencia: cirugía+RTTC 9,5 meses; GK 10,3 meses ($p=0,8$). Control local al año: cirugía+RTTC 82% meses; GK 96,8% ($p=0,06$).</p> <p>Recurrencia a distancia al año: cirugía+RTTC 3%; GK 25,8% ($p<0,05$). Tratamiento de rescate: grupo cirugía+RTTC 12% (cirugía o GK); grupo GK 19% (GK o RTTC). Después de ajustar por los efectos de la radiocirugía de rescate, no diferencias significativas en la recurrencia a distancia al año en ambos grupos.</p> <p>Mejora/estabilización Karnofsky: cirugía+RTTC 36%; GK 58% ($p>0,1$).</p> <p>Mejoría en calidad de vida global: 6 semanas tras tratamiento en el grupo GK ($p<0,05$). Esta diferencia desapareció 6 meses después del tratamiento.</p> <p>Efectos adversos: grado 1 o 2 (según la escala de toxicidad RTOG/EORTC) más frecuentes en cirugía+RTTC (nausea 21%, pérdida de audición 3%, cutáneas 51%, neurológicas 15%) que en GK ($p<0,01$) (nausea 19%, pérdida de audición 3%, cutáneas 6%, neurológicas 10%). No diferencias en efectos adversos grado 2 o 3.</p>

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales- Nivel de evidencia 1					
Lee et al. 2009, Taiwan (28)	Ensayo controlado no aleatorizado. Evidencia 1-	156 pacientes. Tumores primarios más frecuentes: pulmón, mama y colon. Metástasis múltiples, número medio de metástasis: grupo GK 5,24, grupo RTTC 5,42. Karnofsky 50-100. Sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, Karnofsky, número medio de metástasis, tumor primario, clasificación RPA. Tratamientos previos: SD.	56 pacientes GK. 100 pacientes RTTC GK modelo C. Dosis media: grupo GK 28 Gy, grupo RTTC 30 Gy	1200 días (3,3 años)	Mediana de supervivencia: GK 9,5 meses; RTTC 8,3 meses (p=0,72). Tratamiento de rescate con cirugía en 1,7% grupo GK y 2,0% grupo RTTC (p>0,05). Karnofsky post tratamiento: GK (73,8 ± 13,2); RTTC (45,5 ± 26,0) (p < 0,01). Años de vida ajustados por calidad (AVAC): GK (0,76 ± 0,23); RTTC (0,59 ± 0,18)(p < 0,05). Coste-efectividad: GK US\$10381/AVAC; RTTC US\$17622/AVAC (p < 0,05). Efectos adversos: Efectos adversos neurológicas: GK 5,4%; RTTC 7% (p=0,73).
Park et al. 2009, Corea (29)	Ensayo controlado no aleatorizado. Evidencia 1-	33 pacientes con metástasis de cáncer de pulmón. Número de metástasis 2-20. Diámetro máximo ≤3 cm. Karnofsky ≥70: grupo GK 100%, grupo RTTC 89%. Sin tratamiento previo con GK o RTTC. QT en 71-73% de los pacientes. Sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, Karnofsky, número medio de metástasis, clasificación RPA, diámetro máximo de la metástasis, control de la enfermedad primaria.	14 pacientes GK. 19 pacientes RTTC. GK modelo C. Dosis media marginal 19,2 Gy (rango 18-21 Gy).	Grupo GK: mediana 55 semanas (rango 10-124 semanas) Grupo RTTC: mediana 31 semanas (rango 8-104 semanas).	Mediana de supervivencia: GK 32 semanas; RTTC 24 semanas (p=0,04). Supervivencia a los 6 y 12 meses: GK 64,3% y 47,7%; RTTC 42,1% y 10,5%. Mayor tiempo hasta disminución de la calidad de vida en grupo GK (p=0,02).

*Clasificación según escala de SIGN
SD: Sin datos

Tabla 2. -Características de los estudios analíticos (nivel de evidencia 2) sobre Gamma knife para metástasis cerebrales

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales- Nivel de evidencia 2					
Lee et al. 2008, Corea (30)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2	15 pacientes. Metástasis cerebrales de carcinoma epitelial del ovario. Número de metástasis 1-12. Metástasis única: grupo GK 29%, grupo RTTC 38%. Karnofsky 60-90. Diferencias significativas entre los grupos: SD.	Nuevo diagnóstico y tratamiento con GK: dosis 19,0 Gy (15,2-20,0 Gy). Nuevo diagnóstico y tratamiento con GK+RTTC: 17,6%. Dosis 18,5 Gy (12,0-20,6 Gy). Pacientes con metástasis recurrentes: 46,0%. Dosis 18,5 Gy (7,5-21,0) Gy.	SD.	Mediana de supervivencia: Grupo GK 29 meses; grupo RTTC 6 meses (p=0,006). Tratamientos de rescate: grupo RTTC 75% QT; grupo GK 43% QT y 29% RT.
Kased et al. 2009, EEUU (35)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2	176 pacientes. Metástasis cerebrales de cáncer de mama. 64 pacientes con nuevo diagnóstico tratados con GK: 205 metástasis, mediana volumen tumoral 2,4 cm ³ . 31 pacientes con nuevo diagnóstico tratados con GK+RTTC: 143 metástasis, mediana volumen tumoral 4,0 cm ³ . 81 pacientes con metástasis recurrentes: 455 metástasis, mediana volumen tumoral 4,9 cm ³ . Tratamientos previos: RTTC (33,5%), RTTC+cirugía (10,3%), cirugía (2,3%).	Nuevo diagnóstico y tratamiento con GK: dosis 19,0 Gy (15,2-20,0 Gy). Nuevo diagnóstico y tratamiento con GK+RTTC: 17,6%. Dosis 18,5 Gy (12,0-20,6 Gy). Pacientes con metástasis recurrentes: 46,0%. Dosis 18,5 Gy (7,5-21,0) Gy.	Pacientes con nuevo diagnóstico: mediana 31,6 meses (rango 0-76,8 meses). Pacientes con metástasis recurrentes: mediana 9,0 meses (rango 0-59,8 meses).	Control local a 1 y 2 años: nuevo diagnóstico GK 89% y 82%; nuevo diagnóstico GK+RTTC 89% y 89% (no diferencias significativas entre estos dos grupos); recurrencia 73% y 69%. Mediana de supervivencia: nuevo diagnóstico GK 17,1 meses; diagnóstico reciente GK+RTTC 15,1 meses (no diferencias significativas entre estos dos grupos); recurrencia 11,7 meses. Supervivencia a 1, 2 y 3 años: nuevo diagnóstico GK 58%, 44% y 28%; nuevo diagnóstico GK+RTTC 65%, 29% y 6% (no diferencias significativas entre estos dos grupos). Factores asociados con mayor supervivencia: edad < 50, Karnofsky ≥ 70, enfermedad primaria controlada. Efectos adversos: Necrosis por radiación sintomática 5,7%.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales- Nivel de evidencia 2					
Basina et al. 2010, EEUU (31)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2	100 pacientes. Tumor primario predominante en ambos grupos: pulmón de células no pequeñas, melanoma, mama y células renales. 1-7metástasis. Karnofsky \geq 70. Sin tratamiento previo con RT fraccionada o QT. Sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, tumor primario, metástasis extracraneales, índice de Karnofsky.	50 pacientes GK. 50 pacientes GK+ RTTC. Grupo GK: dosis media 21,1 Gy (máxima 37,4 Gy). Grupo GK+ RTTC: GK dosis media 20,2 Gy (máxima 35,6 Gy).	Grupo GK: mediana 25,5 meses (rango 3-48 meses). Grupo GK+RTTC: mediana 13,5 meses (rango 3-24 meses).	Incidenia de nuevas metástasis en el lóbulo anterior temporal: grupo GK 8,7%; grupo GK+RTTC 11,2% (p=0,625). Mediana de supervivencia: grupo GK 13 meses; grupo GK+RTTC 12 meses (p=0,524).
Frazier et al. 2010, EEUU (32)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2	237 pacientes. Tumores primarios más frecuentes: pulmonar de células no pequeñas (34,2%), mama (13,9%). Metástasis única 42,1%. Karnofsky rango 30-100. Los pacientes tratados con GK+RTTC fueron significativamente más jóvenes, mejor clasificación RPA y mayor número de metástasis. No diferencias en sexo, volumen tumoral, histología primaria.	192 pacientes GK. 45 pacientes GK+RTTC. Leksell GK. Dosis media 18 Gy.	SD.	Supervivencia: Sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo GK y el grupo GK+RTTC (RR 0,67, p=0,064). Supervivencia libre de progresión: Sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo GK y el grupo GK+RTTC (RR 1,19, p=0,37).
Hwang et al. 2010, EEUU (33)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2	43 pacientes. Tumor primario más frecuente pulmonar de células no pequeñas. Metástasis única o múltiples, número medio de metástasis: grupo cirugía+GK 1,54; grupo cirugía+RTTC 1,67. Sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, número medio de metástasis, tumor primario, resección total o incompleta. Tratamientos previos: SD.	25 pacientes cirugía+GK. 18 pacientes cirugía+RTTC. Dosis media marginal 15-20 Gy.	SD.	Mediana de supervivencia: grupo cirugía+GK 15 meses (rango 6,1-35,8 meses); grupo cirugía+RTTC 6,8 meses (rango 2,2-19,1 meses) (p=0,08). Factores asociados con peor supervivencia: número de metástasis y recurrencia regional.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales- Nivel de evidencia 2					
Javalkar et al. 2010, EEUU (34)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2	35 pacientes con metástasis única cerebelar. Metástasis \leq 35 mm. Tumores primarios más frecuentes: pulmón (54%), mama (17%) y colon (11%). Mayor tamaño tumoral y mayor frecuencia de metástasis sincrónicas en grupo cirugía+RTTC. Sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, clasificación RPA, metástasis extracraneales. Tratamientos previos: SD.	24 pacientes cirugía+RTTC. 11 pacientes GK. Dosis media máxima 33,5 Gy.	SD.	<p>Fallo local: grupo cirugía+RTTC 25% después de una mediana de tiempo de 5,5 meses; grupo GK 9,1% después de mediana de tiempo de 17,5 meses. (no diferencia estadísticamente significativa en tiempo hasta el fallo local).</p> <p>Supervivencia libre de progresión: grupo cirugía+RTTC 70,8%; grupo GK 81,8% ($p=0,2$).</p> <p>Mediana de supervivencia: grupo cirugía+RTTC 6,3 meses; grupo GK 5,0 meses ($p>0,05$).</p> <p>Mediana de supervivencia con tratamiento de rescate: grupo cirugía+RTTC 7,2 meses (29% requirió tratamiento de rescate); grupo GK 24,5 meses ($p>0,05$) (18% requirió tratamiento de rescate).</p>

*Clasificación según escala de SIGN
SD: Sin datos

Tabla 3. -Características de los estudios descriptivos (nivel de evidencia 3) sobre Gamma knife para metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico- Nivel de evidencia 3					
Franzin et al. 2008, Italia (36)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	650 pacientes con al menos una metástasis cerebral quística. 81 metástasis, 33 quísticas. Tumor primario más frecuente: carcinoma pulmonar de células no pequeñas 63,3%. Número de metástasis por paciente: rango 1-4. Una única metástasis en 43,3%. Volumen medio de la lesión quística 21,8 ml (rango 3,8-68 ml). Sin RTTC o cirugía previa. Karnofsky \geq 70.	Drenaje estereotáctico y GK. Leksell GK modelo C. Dosis media 19,5 Gy (rango 12-25 Gy).	SD.	Control local: 91,3%. Mediana de tiempo a la progresión tumoral: 10 meses. Necesidad de tratamiento de rescate (RTTC, GK o cirugía) 43%. Mediana de supervivencia: 15 meses. Supervivencia a los 1 y 2 años: 54,7% y 34,2%. Efectos adversos: Necrosis por radiación 7,6%.
Sawrie et al. 2008, EEUU (37)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	100 pacientes con metástasis de nuevo diagnóstico. Tumores primarios más frecuentes: pulmonar de células no pequeñas (47%), mama (17%), melanoma (21%). Mediana número de metástasis 2 (rango 1-6). Mediana volumen tumoral 6,1 cm ³ (rango 0,3-54,4 cm ³).	SD.	SD.	Fallo cerebral a distancia al año: 61%.
Shuto et al. 2008, Japón (38)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	280 pacientes. Metástasis cerebrales con edema peritumoral. Metástasis múltiples. Tumores primarios: pulmón 36%, mama 36%, carcinoma de células renales 29%. Volumen medio tumoral: pulmón 2,5 cm ³ , mama 3,8 cm ³ , riñón 1,3 cm ³ . Sin historia de cirugía o RTTC previa.	Leksell GK modelo B. Dosis marginal media: pulmón 20,7 Gy, mama 18,7 Gy, riñón 22,0 Gy.	Media de seguimiento: pulmón 12,5 meses, mama 7,5 meses, riñón 8,4 meses.	Control tumoral: metástasis de pulmón 88%, metástasis de mama 94%, metástasis renales 85% (diferencias no significativas). Dosis \geq 22Gy relación con control tumoral. Control del edema peritumoral: metástasis de pulmón 82%, metástasis de mama 83%, metástasis renales 63,8%. Tumor primario no renal y \geq 25 Gy relación con control edema

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico- Nivel de evidencia 3					
Franzin et al. 2009, Italia	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	185 pacientes. Tumores primarios más frecuentes: pulmonar de células no pequeñas (57%), mama (11%), riñón (9%). Metástasis única 45%. Rango 1-4. Mediana volumen tumoral 2,47 ml. Kamofsky ≥ 70 (95%). Sin RTTC o cirugía previa.	Leksell GK modelo C. Dosis media marginal 22,6 Gy (rango 9-25 Gy).	Mediana 11 meses (rango 0-46 meses).	Control local: al final del seguimiento 83,9%. Supervivencia actuarial libre de progresión local al año: 88,4%. Ausencia de recurrencia local o distante al final del seguimiento: 48,9%. Supervivencia actuarial libre de progresión al año: 69%. Mediana de supervivencia: 10 meses. Supervivencia a 1 y 2 años: 44,5% y 22,0%. Tratamiento de rescate: en 30,8%. Efectos adversos: Necrosis por radiación 8,6%.
Matsunaga et al. 2010, Japón	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	101 pacientes. 600 metástasis de cáncer de mama. Número de metástasis: ≤ 4 (75%). Volumen tumoral medio 3,7 cm ³ . Kamofsky ≥ 70 (87%). Sin RTTC o cirugía previa.	Media de tratamientos con GK 1,6 (rango 1-7). Dosis marginal media 19 Gy (rango 8-30 Gy).	Radiológico: mediana 7 meses.	Control local: 97%. Reducción del tamaño tumoral: 82,3%. Mediana de supervivencia: 13 meses (rango 1-126 meses). Factores asociados con peor supervivencia: metástasis extracraneales y ausencia de receptor HER2. Mediana de supervivencia libre de nuevas lesiones: 9 meses (rango 1-48 meses).
Seizawa et al. 2010, Japón	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	1508 pacientes. Metástasis de nuevo diagnóstico. Tumor primario más frecuente: pulmonar 74%. Mediana de número de metástasis 2 (rango 1-10). Mediana volumen tumoral total 2,7 cm ³ . Mediana Kamofsky 100 (rango 60-100).	Dosis marginal 22 Gy si volumen <4,0 cm ³ y 20 Gy si volumen $\geq 4,0$ cm ³ .	SD.	Supervivencia media: 0,78 años Factores asociados con supervivencia: sexo, categoría en análisis de particiones recursivas del Radiation Therapy Oncology Group, localización del tumor primario y número de metástasis.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico- Nivel de evidencia 3					
Elliot et al. 2011, EEUU (42)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	106 pacientes con 161 metástasis. 1-3 metástasis cerebrales ≤ 2 cm. Tumores primarios más frecuentes: pulmonar de células no pequeñas (50,5%), mama (19,3%) y melanoma (18,3%). Karnofsky ≥ 20 . Sin tratamientos previos.	Leksell GK. Dosis: 20 Gy a la línea de isodosis 50% (dosis máxima 40 Gy).	Mediana 29,9 meses (rango 6,6 meses-7,8 años).	Control local de las lesiones: 91,3%. Control local actuarial a los 6, 12, 24 y 36 meses: 94%, 91%, 85%, y 82% respectivamente. 95 nuevas lesiones en 33 pacientes fueron tratadas de manera secundaria con GK. Incluyendo estas nuevas lesiones, control local de las lesiones 93,3% y control local actuarial a los 6, 12, 24 y 36 meses, 96%, 93%, 89% y 88% respectivamente. Tratamiento de rescate (con GK, RTTC o cirugía) en 48,6% de los pacientes. Mediana de supervivencia: 13,8 meses (rango 1 día-7,6 años). Supervivencia actuarial a los 6, 12, 24 y 36 meses: 54%, 45%, 26% y 11%. Supervivencia libre de progresión a distancia a los 6, 12 y 24 meses: 54%, 44% y 29%, respectivamente. Efectos adversos: Déficits neurológicos transitorios 2,8%. Convulsiones 2,8%. Necrosis por radiación 1,8%. Hemorragia intracerebral 0,9%.
Sheehan et al. 2011, EEUU (43)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	117 pacientes. Metástasis única 50%, número medio de metástasis 2,7 (rango 1-más de 10) Tumor primario más frecuente: pulmonar células no pequeñas (38%), melanoma (34%), mama (11%). Sin RTTC previa. Karnofsky rango 70-100; 47% 90.	GK modelo C y GK Perfexion. Rango de dosis 18-24 Gy.	Mediana 14,4 meses (rango 0,37-51,8 meses).	Número medio de nuevas metástasis por paciente: 1,6 (rango 0-11). Mediana del tiempo hasta el desarrollo de nuevas metástasis: 8,8 meses. Factores asociados con el desarrollo de nuevas metástasis: ≥ 3 metástasis al momento de GK, tumores diferentes al pulmonar de células no pequeñas, mayor Karnofsky.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico- Nivel de evidencia 3					
Likhacheva et al. 2012, EEUU (44)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	251 pacientes. Metástasis cerebrales de nuevo diagnóstico . Tumores primarios más frecuentes: pulmonar células no pequeñas (34%), melanoma (29%), mama (16%). Mediana del número de metástasis 2 (rango 1-9). Mediana del volumen tumoral total 0,9 cm ³ .	Dosis marginal mediana 20 Gy (rango 14-24 Gy).	Mediana 9,4 meses.	Control local al año: 95%. Mediana de supervivencia: 11,1 meses. Mediana de supervivencia libre de nuevas lesiones: 10 meses. Tratamiento de rescate: GK 22%, RTTC 12%, cirugía 4%. Edad >60 años, Karnofsky ≤ 80% y volumen tumoral total >2 cm ³ factores asociados a menor supervivencia.

*Clasificación según escala de SIGN
SD: Sin datos

Tabla 4. -Características de los estudios descriptivos (nivel de evidencia 3) sobre Gamma knife para metástasis cerebrales recurrentes

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales recurrentes- Nivel de evidencia 3					
Diluna et al. 2007, EEUU (45)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	234 pacientes. Tumores primarios: carcinoma de pulmón de células no pequeña (36%), cáncer de mama (16%), melanoma (16%). Número medio de metástasis 2 (rango 1-36). Tratamientos previos: RTTC (75%), quimioterapia (95%), cirugía craneal (23%).	Leksell GK. Rango de dosis 16 -24 Gy.	Media 11 meses (rango 0,5-74,3 meses).	Supervivencia actuarial media: 8,1 meses. Supervivencia actuarial media en pacientes con 1-3 metástasis 8,5 meses; en pacientes con más de 3 metástasis 6,3 meses. Supervivencia actuarial: a los 6 meses 62%, a los 12 meses 34%, a los 24 meses 11%.
Kwon et al. Corea, 2007 (46)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	204 pacientes. 847 metástasis. Tumores primarios más frecuentes: pulmón (46%), mama (13%) y riñón (10%). Número medio de metástasis 4,2 (rango 1-30). Volumen tumoral medio 9,0 cm ³ . Karnofsky \geq 70 (68%). Tratamientos previos: cirugía 16%, RTTC 67%.	21% más de un tratamiento con GK. Leksell GK modelo B y C. Dosis media marginal 16,1 Gy (10-30 Gy).	38 semanas (4-182 semanas).	Mediana de supervivencia: 36 semanas (rango 7-190 semanas) tras primera GK. En pacientes con más de un tratamiento con GK 68 semanas (rango 16-156 semanas). Supervivencia actuarial a los 6 y 12 meses: 54% y 32% tras primera GK; tras segunda GK 57,6% y 28%. Control local a los 6 y 12 meses: 94,1% y 86,2% tras primera GK; tras segunda GK 90,7%. Efectos adversos: Necrosis por radiación sintomática 1,5% tras primera GK y 18,6% después de la segunda GK.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales recurrentes- Nivel de evidencia 3					
Mathieu et al. 2007, EEUU. (47)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	244 pacientes. 754 metástasis cerebrales de melanoma. 59,8% metástasis múltiples (rango 2-14 metástasis). Mediana volumen tumoral total 4,4 cm ³ . Tratamientos previos: RTTC 45,1%, cirugía 21,7%, radiocirugía 0,8%. Mediana Karnofsky 90%.	15% más de un tratamiento con GK. Dosis mediana marginal 18 Gy (rango 10-22 Gy). Dosis mediana máxima 32 Gy (rango 20-50 Gy).	Seguimiento radiológico: mediana 4,3 meses (rango 0,3-114,3 meses) Seguimiento clínico rango 0,2-114,3 meses.	Control local mantenido 86,2%. Libre de progresión a los 3, 6, 12 y 24 meses: 83,1%, 74,6%, 58,9%, 42,8% respectivamente. Mediana de tiempo a la progresión 2,9 meses. Tratamientos de rescate: cirugía 11%, radiocirugía adicional 17%, RTTC 21%. Mediana de supervivencia: 5,3 meses (rango 0,2-114,3 meses). Supervivencia actuarial a los 3, 6, 12 y 24 meses: 67,6%, 42,8%, 20,2%, 9,3% respectivamente. Mejora de la condición clínica 8,3%. Estabilización de la condición clínica 63,1%. Efectos adversos: Hidrocefalia 0,4% Disminución del nivel de conciencia con hemiparesia 0,4%. Déficits motores parciales 0,8%.
Karlsson et al. 2009, Suecia, Países Bajos, Alemania, EEUU (48)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	1855 pacientes. Metástasis única 46%. Tumores primarios más frecuentes: pulmón (48%), mama (12%), carcinoma de células renales (10%). Tratamiento previo con RTTC 231/1215 pacientes con datos conocidos (19%).	Dosis 20-25 Gy para tumores pequeños-medianos y dosis menor para tumores mayores. GK repetida en 22% pacientes; número medio de tratamientos por paciente 1,32. Total de tratamientos 2448.	SD.	Supervivencia al año, 2, 3 y 5 años: 30%, 15%, 9%, 6% respectivamente. Control tumoral primario y edad del paciente, los factores más importantes relacionados con la supervivencia. Mediana de supervivencia: Pacientes con enfermedad primaria controlada 9,8 meses; pacientes con enfermedad primaria no controlada 5,2 meses (p<0,0001). Pacientes ≥ 60 años 5,3 meses; pacientes menores 8,3 meses (p<0,0001).

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales recurrentes- Nivel de evidencia 3					
Kano et al. 2011, EEUU (49)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	158 pacientes. 531 metástasis cerebrales de carcinoma de células renales. Mediana del número de metástasis por paciente 1 (rango 1-10), 50% metástasis única. Mediana del volumen tumoral por paciente 3,0 cm ³ . Tratamientos previos: Cirugía 11%, RTTC 36%, quimioterapia 56%. Karnofsky 90-100 83%.	Leksell GK modelo U, B, C o 4-C o Perfezion. Dosis marginal mediana 18,0 Gy (rango 10-22 Gy).	Máximo 123 meses.	Control local mantenido: 92%. Supervivencia libre de progresión local a los 6, 12, 24 y 36 meses: 91%, 86%, 71%, y 55% respectivamente. 36% desarrollaron nuevas metástasis durante el seguimiento. 31% requirieron GK adicional y 25% RTTC. Supervivencia a los 6, 12 y 24 meses: 60%, 38% y 19% respectivamente. Mediana de supervivencia: 8,2 meses. Mejora de la función neurológica: 29%. Estabilización de la función neurológica: 42%. Efectos adversos: Efectos adversos sintomáticos 7%. Hemorragia intratumoral 4%. Déficit neurológico 0,6%.
Matsunaga et al. 2011, Japón (50)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	152 pacientes. 616 metástasis cerebrales de cáncer colorrectal. Volumen medio tumoral 2,0 cm ³ . Tratamientos previos: RTTC 6%, cirugía 32%. Karnofsky ≥ 70 82,9%.	GK Leksell modelo B. Dosis mediana marginal 18,5 Gy (rango 8-30 Gy). Dosis máxima mediana 26,9 Gy (rango 12,2-64,7).	Mediana 3 meses (rango 1-93 meses).	Control local: 91,2%. Supervivencia libre de progresión a los 6 meses: 95,0%. Mediana de supervivencia 6 meses: (rango 1-123 meses). Supervivencia al año, 2 años: 21% y 9,6% respectivamente. Karnofsky < 70 y metástasis extracraneales asociación estadísticamente significativa con menor supervivencia.
Motta et al. 2011, Italia (51)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	373 pacientes. Metástasis de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Número medio de metástasis 1,9 (rango 1-8). Mediana volumen tumoral 3,6 cm ³ . Karnofsky ≥ 60 . Tratamientos previos (cirugía, RTTC o drenaje estereotáctico) 30%.	Leksell GK modelo C. Dosis media 22,45 Gy (rango 12-28 Gy).	Media 51 meses (rango 6-96 meses).	Supervivencia media: 14,2 meses. Efectos adversos: Necrosis por radiación: 8%.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales recurrentes- Nivel de evidencia 3					
Rush et al. 2011, EEUU (52)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	109 pacientes. 1-3 metástasis cerebrales \leq 2 cm. Metástasis única 63,3%. Mediana volumen tumoral 0,35 cm ³ . Karnofsky \geq 60, mediana 90. Tratamientos previos: cirugía 22%, radiocirugía estereotáxica 2%.	Leksell GK. Dosis marginal 20 Gy	SD.	Fallo local 11,3% a una mediana de tiempo de 7,4 meses. Supervivencia actuarial libre de progresión a los 3, 6, 12 y 24 meses: 80%, 54%, 44% y 29%. Tratamientos de rescate en 48,6% de los pacientes: GK 32%, RTTC 15%, cirugía 10%. Mediana de supervivencia: 13,8 meses (rango 1 semana-7,6 años). Supervivencia actuarial a los 6, 12, 24 y 36 meses: 54%, 45%, 26% y 11%. Resolución de los déficits neurológicos 29,4% Mejora de los déficits neurológicos 41,2% Estabilización de los déficits neurológicos 23,5%. Efectos adversos: Necrosis por radiación 2,8% Edema 3,7% Nuevos déficits neurológicos 2,8%.
Hanssens et al. 2012, Países Bajos (53)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	251 pacientes. GK de rescate tras tratamiento previo con GK. Tumores primarios más frecuentes: pulmón (56%), mama (11%), riñón (10%), gastrointestinal (10%).	SD.	SD.	Mediana de supervivencia: 9,6 meses. (Mayor que tras GK inicial, 7,0 meses, $p < 0,05$). Factores asociados a mayor supervivencia: metástasis única vs metástasis múltiples. Recurrencias a distancia: 48%.
Seizawa et al. 2012, Japón (54)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	2445 pacientes. Metástasis única 27,1%. Rango 1-más de 25. Tumores primarios más frecuentes: pulmón (66,1%), tracto gastrointestinal (12,9%), mama (10,6%). Mediana volumen tumoral 4,5 cm ³ . Karnofsky rango (50-100). 46,1% 100, 15,7% 90. Tratamientos previos: cirugía 13,3%, RTTC 6,9%.	Leksell GK. Dosis estándar marginal 18-24 Gy.	SD.	Mediana de supervivencia: 7,8 meses. Supervivencia a los 6, 12, 24, 36, 60 y 120 meses: 60,0%, 35,4%, 15,8%, 9,4%, 4,0% y 0,1% respectivamente. Tratamientos de rescate: GK 42,2%, RTTC 3,9%.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales recurrentes- Nivel de evidencia 3					
Yamamoto et al. 2012, Japón (55)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	269 pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de mama. Mediana número de metástasis 5. Metástasis única en 21,6%. Mediana volumen tumoral 7,79 cm ³ . Tratamientos previos: cirugía (24%), RTTC (4%), RT local (0,7%), GK (1,9%). Karnofsky rango ≤ 60 (7,1%) a 100 (30,9%).	Leksell GK modelo B o C. Dosis marginal mediana 21,0 Gy (rango 10,0-25,0 Gy).	Mediana 9,9 meses (rango 0,1-122,3 meses)	Mediana de supervivencia: 8,8 meses. Supervivencia actuarial a los 6, 12, 18, 24, 36 y 60 meses: 63,7%, 40,1%, 26,8%, 21,1%, 12,1% y 3,8% respectivamente.
Yamamoto et al. 2012, Japón (56)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	2000 pacientes. Tumores primarios más frecuente: pulmón (64,2%), tracto gastrointestinal (12,1%). Metástasis única en 29,5%. Mediana volumen tumoral 5,80 cm ³ . Karnofsky rango ≤ 60 (6,3%) a 100 (34,7%). Tratamientos previos: cirugía (18,2%), RTTC (4,9%), RT local (0,7%), GK (1,2%).	Leksell GK modelo B o C. Dosis mediana marginal 21,0 Gy (rango 10,0-25,0 Gy).	SD.	Mediana de supervivencia: 7,3 meses. Supervivencia a los 6, 12, 18, 24, 36 y 60 meses: 56,7%, 33,2%, 20,8%, 14,9%, 8,1% y 4,1% respectivamente. Cirugía o RT de rescate 34%. Factores asociados a mayor supervivencia Karnofsky 90-100, metástasis única, tumor primario controlado
Yamamoto et al. 2013, Japón (58)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	4608 pacientes. Tumores primarios más frecuentes: pulmonar de células no pequeñas (61%), gastrointestinal (13%), mama (12%), pulmonar células pequeñas (10%), células renales (4%). Mediana número metástasis: 2-4 según tipo tumor. Mediana volumen tumoral total: 3,60-9,27 cm ³ , según tipo de tumor. Karnofsky 60-100. Tratamientos previos: cirugía (15%), RTTC (6%).	Leksell GK modelo B y C. Dosis marginal mediana: 20-22 Gy, según tipo de tumor (rango 10-27 Gy).	Mediana 14,9 meses (rango 0,1-138,3 meses).	Mediana de supervivencia: 7,7 meses. Supervivencia a los 6, 12, 24, 36 y 60 meses: 58,6%, 34,7%, 15,9%, 8,9% y 4,2%. Tratamientos de rescate: radiocirugía estereotáxica (36,7%) (por nuevas lesiones 88,3% o por recurrencia 11,7%), RTTC (4,2%), cirugía (1,5%).

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales recurrentes- Nivel de evidencia 3					
Yamamoto et al. 2013, Japón (57)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	167 pacientes con más de 3 años de supervivencia tras GK. Tumor primario más frecuente: pulmonar (60%) Número medio de metástasis 3 (rango 1-36). Volumen tumoral medio 4,13 cm ³ . Karnofsky \geq 80 (96%). Tratamientos previos: cirugía (27%), RTTC (2%).	Dosis media marginal 22,0 Gy (rango 10,0-25,0).	Mediana 49,9 meses (rango 36,0-142,0 meses)	Complicaciones tardías: en 10,2% a una media de 57,5 meses (rango 24,0-121,0 meses). Efectos adversos: masa con quiste (3,6%), quiste (4,2%), masa (1,2%) y edema (1,2%). Incidencia actuarial de complicaciones tardías a los 60 y 120 meses: 4,2% y 21,2%.

*Clasificación según escala de SIGN
SD: Sin datos

Tabla 5. -Características de los estudios descriptivos (nivel de evidencia 3) sobre Gamma knife para metástasis cerebrales (sin datos de tratamientos previos)

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Metástasis cerebrales sin datos de tratamientos previos- Nivel de evidencia 3					
Chang et al. 2010, Corea (59)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3	323 pacientes. Tumores primarios más frecuentes: pulmonar de células no pequeñas (39,0%), mama (12,4%), renal (8,7%). Número de metástasis: 1-5 (66,6%), 6-10 (18,0%), 11-15 (5,3%), >15 (10,2%). Karnofsky \geq 70. Tratamientos previos: SD.	GK modelo C o Perfexion.	6 meses (rango 0-44 meses).	Control local: Sin diferencias estadísticamente significativas según número de metástasis. Mediana de supervivencia: 10 meses (rango 8,7-1,4 meses). Sin diferencias estadísticamente significativas según número de metástasis. Mediana de supervivencia libre de progresión: 9 meses. (Menor en pacientes con >15 metástasis). Efectos adversos: Cambios radiológicos inducidos por radiación 7,1%.
Shuto et al. 2010, Japón (60)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	105 pacientes. 444 metástasis cerebrales de carcinoma de células renales. Volumen tumoral medio 1,6 cm ³ . Tratamientos previos: SD.	RT externa en 1,9%. Leksell GK modelo B. Número medio de tratamientos con GK 1,5. Dosis media marginal 22,0 Gy (rango 8-30 Gy).	Radiológico: media 7 meses (rango 3-39 meses).	Control local: 84,3%. Remisión: total 37,2%, parcial 27,2%, estabilización 19,9%. Mediana de supervivencia: 12 meses (rango 0,1-44,0 meses).
Kawabe et al. 2012, Japón (61)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	200 pacientes. 222 metástasis en tronco del encéfalo. 7,5% de los pacientes \geq 2 metástasis. Volumen medio tumoral 1,2 cm ³ , mediana 0,2 cm ³ . Tumor primario más frecuente: pulmonar (69%). Karnofsky \geq 80% 78%. Tratamientos previos: SD.	Dosis mediana marginal 18,0 Gy (rango 12,0-25,0 Gy). Mediana de dosis máxima central 30,0 Gy (rango 20,0-40,0 Gy).	SD.	Control local a los 6, 12 y 24 meses: 93,6%, 82,7% y 81,8%. Mediana de supervivencia: 6,0 meses. Factores asociados con una mayor supervivencia Karnofsky, control del tumor primario y única metástasis. Supervivencia a los 6, 12, 24 meses: 50,6%, 31,0% y 8,7% respectivamente. Mantenimiento de la independencia funcional (Karnofsky <70%) a los 2 años: 90,8%. Efectos adversos: Ataxia 0,5%.

*Clasificación según escala de SIGN
SD: Sin datos

Tabla 6. -Características de los estudios descriptivos (nivel de evidencia 3) sobre Cyberknife para metástasis cerebrales recurrentes

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Metástasis cerebrales recurrentes- Nivel de evidencia 3					
Gwak et al. 2009, Corea (62)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3	46 pacientes con metástasis cerebrales recurrentes tratadas previamente con RTTC. Tumores primarios: 57% de pulmón, 15% de mama, 4% de estómago, 4% de hígado, 4% de colon, 4% de cérvix. Otros 11%. Número medio de metástasis tratadas 2,2 .	Dosis única 63%. Dosis fraccionada en 3 sesiones 37%. Dosis media 23,1 Gy (rango 10-36 Gy).	Media 8 meses (rango 2-35 meses).	Control local al año: 64%. Mediana de supervivencia: 10 meses. Efectos adversos: Déficit neurológico focal 15% (crónico 6%) Disfunción global aguda o subaguda (confusión y/o somnolencia) 11%. Necrosis por radiación 4%. Demencia con atrofia cerebral 7%.
Hara et al. 2009, EEUU (63)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	62 pacientes con 145 metástasis cerebrales de carcinoma de células renales o melanoma. 39% una única metástasis, 42% 2-3 metástasis, 19% ≥4 metástasis. Volumen tumoral medio 1,47 mL (rango 0,02-35,69 mL). Tratamientos previos: cirugía 42%, RTTC 27%, QT o inmunoterapia 53%.	Dosis media 20 Gy (rango 14-24 Gy). Metástasis tratadas en una sola sesión 91%, en dos sesiones 6%, en 3 sesiones 3%, en 5 sesiones 1%.	Media 10,5 meses (rango 0,5-65,3 meses).	Control tumoral actuarial de las metástasis al año: 87%. Mediana de supervivencia: 8,3 meses (rango 0,5-65,3 meses). Supervivencia actuarial a los 6 y 12 meses: 57% y 37%. Supervivencia libre de progresión al año: 38%. Efectos adversos: Necrosis por radiación 6%.
Wang et al. 2009, China (64)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	40 pacientes. 68 metástasis con diámetro máximo medio 1,88 cm (rango 0,4-7,5 cm). Número de metástasis 1, 2 y >3 en 50%, 35% y 15% respectivamente. Tumor primario más frecuente pulmón (65%). Karnofsky <70 (20%). Tratamientos previos: RTTC más radiocirugía estereotáxica adyuvante (12,5%); RT+RTTC (12,5%).	Dosis fraccionadas. Dosis acumulada 18-36 Gy (5-25 Gy/F, 1-5 F)	Mínimo 14 meses o hasta el fallecimiento	Control local: a los 3 meses 77,9%. Supervivencia a los 3, 6 y 12 meses: 97,5%, 82,5% y 67,5%. Nueva metástasis a los 3 meses en 35%.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Metástasis cerebrales recurrentes- Nivel de evidencia 3					
Muacevic et al. 2010, Alemania (65)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	333 pacientes. 783 metástasis. Tumores primarios más frecuentes: mama (25%), pulmonar de células no pequeñas (24%), tracto genitourinario (16%). Metástasis múltiples 55%. Mediana volumen tumoral 1,0 cc. Mediana Karnofsky 90 (rango 50-100). Tratamientos previos: cirugía (21%), RTTC (22%), quimioterapia (60%).	Dosis media 18,5 Gy. RTTC tras CK en 10,5%. Número de sesiones: única 84,7%, dos sesiones 12,9%, tres sesiones 2,4%.	Mediana 7 meses (rango 3-36 meses).	Control local actuarial a los 6, 12, 18 y 24 meses: 99%, 95,2%, 92,1% y 86% respectivamente. Mediana de supervivencia: 12,2 meses. Supervivencia actuarial a los 6, 12, 18 y 24 meses: 69,4%, 50,2%, 36,3% y 27,7% respectivamente. Factor asociado a mayor supervivencia Karnofsky >70. Mejoría de Karnofsky 10%, estabilización 80%. Efectos adversos: en 6,3%. Empeoramiento función neurológica 2,4% Nuevos déficits neurológicos 3,9%. Necrosis por radiación 14,4%, sintomática 2,4%. Hemorragia sintomática 0,3%.
Wang et al. 2012, Taiwan (66)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	35 pacientes. Tratamiento con CK de la cavidad quirúrgica tras cirugía. Tumores primarios más frecuentes: melanoma (32%), pulmón (27%), mama (24%). Número de metástasis: rango 1-3. Metástasis única (65%). Karnofsky \geq 70 (97%). Volumen tumoral medio 28,8 cm ³ .	Dosis fraccionada en 3 sesiones. Dosis por sesión 800 cGy.	Mediana 5,5 meses.	Control local actuarial a los 6 meses: 80%. Mediana de supervivencia: 5,5 meses. Tratamientos de rescate: radiocirugía estereotóxica (14%), cirugía (2,9%), RTTC (2,9%). Efectos adversos: 9% Necrosis por radiación 2,9%. Uso prolongado de esteroides 2,9%. Nuevas convulsiones 2,9%.

*Clasificación según escala de SIGN
SD: Sin datos

Tabla 7. -Características de los estudios que comparan Gamma knife y Cyberknife para metástasis cerebrales

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife vs Gamma knife para metástasis cerebrales					
Wowra et al. 2009, Alemania (67)	Estudio de cohortes. Evidencia 2.	63 tumores tratados con GK y 63 tumores tratados con CK. Emparejamiento entre GK y CK por: edad, sexo, categoría RTOG, volumen tumoral ($3,4 \pm 3,6 \text{ cm}^3$ vs $3,3 \pm 3,5 \text{ cm}^3$), Karnofsky (mediana 80 rango 50-100), tumores primarios (pulmón 32%, mama 25%, riñón 11%). Tratamientos previos grupo GK vs CK: RTTC (11% vs 22%), QT (49% vs 54%), terapia de platino (13% vs 14%) ($p > 0,05$)	Leksell GK Modelo B. Dosis mínima marginal $19,5 \pm 2,4 \text{ Gy}$ en lesiones tratadas con GK y $18,5 \pm 1,2 \text{ Gy}$ en lesiones tratadas con CK ($P < 0,001$).	Mínimo 5 meses	Control local a los 12-18 meses 94,6% tras GK y 93,8% tras CK ($p > 0,05$). Control cerebral a distancia (ausencia de nuevas metástasis) a los 12-18 meses 54,3% tras GK y 58,7% tras CK ($p > 0,05$). Tratamientos de rescate (RTTC, cirugía, RCE...): sin diferencias estadísticamente significativas. Mediana de supervivencia: 0,7 años (rango 0,5-1,2 años) tras GK y 1,1 años (rango 0,8-1,9) tras CK ($p > 0,05$). Efectos adversos: en 14% tras GK y 22% tras CK ($p > 0,05$). Crisis epilépticas en 7,9% tras GK y 9,5% tras CK.

*Clasificación según escala de SIGN
SD: Sin datos

Anexo 2. Tablas de evidencia de los estudios sobre cáncer de pulmón

Tabla 8. Características de los estudios sobre Gamma knife para cáncer de pulmón

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Gamma knife (GK)- Cáncer de pulmón					
Wu et al. 2011, China (75)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	43 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas. Estadio I-II. Inoperables o rechazo de la cirugía. Tamaño tumoral: ≤ 3 cm (9%), 3-5 cm (47%), 5-7 cm (23%), >7 cm (21%). Tratamiento previo: QT (30%).	Body GK. Dosis fraccionada en 4-12 sesiones. Dosis total 34-47,5 Gy.	Mediana 22 meses (rango 3-102 meses).	<p>Control local al mes del tratamiento: 95,35%. Respuesta completa 18,6% y respuesta parcial 76,7%.</p> <p>Control local a 1, 2, 3, 5 años: 77,5%, 53,0%, 39,8% y 15,5%, respectivamente.</p> <p>Tratamiento de rescate con Body GK en 51% de los pacientes.</p> <p>Supervivencia a 1, 2, 3, 5 años: 92,0%, 78,0%, 62,8% y 42,6% respectivamente.</p> <p>Efectos adversos: Neumonitis grado 1-2: aguda 23%, tardía 5% Esofagitis grado 1-2 aguda: 16% Toxicidad hematológica grado 1-2 aguda: 23% Dermatitis grado 1-2 : aguda 16%, tardía 2%</p>

*Clasificación según escala de SIGN

Tabla 9. Características de los estudios sobre Cyberknife para cáncer de pulmón

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Cáncer de pulmón					
Brown et al. 2007, EEUU (76)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	19 pacientes. Cáncer pulmonar células no pequeñas estadio IA inoperable o rechazo a cirugía. Volumen tumoral 1,7-13 mL	Dosis fraccionada en 3 sesiones. Rango de dosis 24-60 Gy.	Rango 1-27 meses	Respuesta total (desaparición de la lesión) 47% Respuesta parcial (disminución del tamaño) 53%. Recurrencia: 16% Supervivencia al final del seguimiento: 74%. Efectos adversos: Neumonitis por radiación grado I: 16%
Brown et al. 2007, EEUU (77)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	59 pacientes. Inoperables. Cáncer pulmonar de células no pequeñas. Estadio IA (54%), estadio IB (49%). Mediana volumen tumoral 7,8 cc (estadio IA) y 22,2 cc (estadio IB).	Dosis fraccionada en 3-5 sesiones. Rango de dosis 54-67,5 Gy.	Rango 1-33 meses	Respuesta total: 37,5% en estadio IA, 31% en estadio IB. Respuesta parcial: 34,4% en estadio IA, 34,5% en estadio IB. Supervivencia al final del seguimiento: 86%. Efectos adversos: Neumonitis por radiación: 6,8%. Esofagitis grado 1: 1,7%.
Castelli et al. 2008, Francia (78)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	30 pacientes. Cáncer pulmonar primario de células no pequeñas estadio IA-IB. 1-2 lesiones por paciente. 53% con recidivas tras tratamiento quirúrgico y/o quimio-radioterápico previo. 47% inoperables.	Dosis media 56 Gy (rango 30-75Gy).	3 meses	Control local tumoral a los 3 meses: 95% Respuesta total: 14%. Efectos adversos: Astenia 13% Disnea 3% Esofagitis 3%
Coon et al. 2008, EEUU (86)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	51 pacientes. Cáncer pulmonar primario de células no pequeñas estadio I (51%), cáncer pulmonar recurrente tras tratamiento definitivo (24%), metástasis pulmonar única (26%). Inoperables, rechazo cirugía o recurrencia tras cirugía.	Dosis fraccionada en 3 sesiones. Dosis total 60 Gy	Cáncer primario y recurrente: mediana 11 meses (rango 2-25 meses). Metástasis: mediana 12 meses (rango 2-24 meses). Mediana global 12 meses	Control local al año, por grupos: estadio I 85%, recurrente 63%, metástasis 62%. Progresión local, regional o a distancia, por grupos: estadio I 46%, recurrente 75%, metástasis 85%. Supervivencia al año, por grupos: estadio I 81%, recurrente 67%, metástasis 85%. Efectos adversos: Neumonitis por radiación grado 2 : 1,9%

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Cáncer de pulmón					
Ahn et al. 2009, Corea (79)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3	8 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas. Estadio I. Inoperables o rechazo a cirugía. Volumen tumoral 12-113 mL	Dosis fraccionada en 3 sesiones. Dosis total rango 36-54 Gy	Mediana 16,5 meses (rango 4-49 meses)	Respuesta total a los 2 años: 12,5% Respuesta parcial a 1-3 meses 87,5% Fallo local 12,5% Fallo a distancia: 62,5% Efectos adversos: Neumonitis por radiación asintomática en 1 paciente (12,5%)
Brown et al. 2009, EEUU (80)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	31 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas periférico, estadio I. Mediana volumen tumoral 8,1 cm ³ (rango 0,6-14,9 cm ³).	Dosis fraccionada en 3-5 sesiones. Dosis total rango 60-67,5 Gy.	Mediana 27,5 meses (rango 24-53 meses).	Control local actuarial a 1 y 4,5 años: 93,2% y 85,8%. Supervivencia a 1 y 4,5 años: 93,6% y 83,5%. Efectos adversos: Neumonitis grado 1-2: 13%. Esofagitis 3%.
Collins et al. 2009, EEUU (81)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	21 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas, estadio I. Inoperables. Volumen tumoral medio 9,7 cc (rango, 1,3 – 24,4 cc).	Dosis fraccionada en 3 sesiones. Dosis total rango 42-60 Gy.	Mediana 25 meses (rango 6-36 meses).	Respuesta total a los 6, 12 y 18 meses: 0%, 19% y 17% respectivamente. Respuesta parcial a los 6, 12 y 18 meses: 65%, 31% y 17% respectivamente. Imagen oscurecida por la fibrosis a los 6, 12 y 18 meses 35%, 50% y 66% respectivamente. Supervivencia a los 2 años: 87%. No cambios estadísticamente significativos en los porcentajes de FEV1 o TLC a los 6, 12, 18 o 24 meses. Disminución estadísticamente significativa en DLCO a los 6 y 12 meses de 9% y 11% respectivamente. Efectos adversos: Neumotórax tras colocación marcadores fiduciales 25%. Disconfort en la pared del tórax 38%. Neumonitis aguda por radiación grado 3: 5%.
Van der Voort van Zyp et al. 2009, Países Bajos (82)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	70 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas, periférico. Estadio IA-IB. Inoperables o rechazo a cirugía. Mediana volumen tumoral 11,8 cm ³ (rango 0,7–176,5 cm ³).	Dosis fraccionada en 3 sesiones. Dosis total 45-60 Gy.	Mediana 15 meses	Control local a los 2 años: 96% pacientes tratados con 60 Gy y 78% pacientes tratados con 45 Gy. Supervivencia a 1 y 2 años: 83% y 62%. Efectos adversos: Toxicidad grado 1-2 (fatiga, disnea, tos) 46% Dolor torácico grado 3: aguda 1%, tardía 4% Neumonitis grado 3 tardía 4% Dolor torácico 6%

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Cáncer de pulmón					
Bibault et al. 2010, Francia (83)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	22 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas 27%, histología desconocida 73%. Estadio IA-IB. Mediana del tamaño de la lesión 24 mm (rango 15-60 mm) Cirugía o RT previa 22%.	Dosis fraccionada en 3-5 sesiones. Dosis mediana 60 Gy (rango 45-60 Gy).	Mediana 6 meses (rango 3-16 meses).	Control local: 100%. Respuesta total: 50%, Respuesta parcial: 23%. Supervivencia a los 6 meses: 95%. Efectos adversos: Neumonitis grado 1: 27%. Neumonitis grado 2: 5%.
Unger et al. 2010, EEUU (89)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	20 pacientes. Lesiones localizadas en el hilio pulmonar inoperables. 15% con tumor pulmonar primario y 85% con metástasis en pulmón. Volumen tumoral medio 73 cc (rango 23 - 324 cc).	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Mediana dosis total 35 Gy (rango 30-40 Gy).	Mediana 10 meses	Control local a los 12 meses: 63%. Supervivencia a los 12 meses: 54%. Efectos adversos: Esofagitis por radiación grado 2: 5%. Neumonitis por radiación grado 3: 5%. Fistula bronquial 5%.
Vahdat et al. 2010, EEUU (84)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	20 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas, estadio IA. Inoperables. Volumen tumoral medio 10 cc (rango 4-24 cc).	Dosis fraccionada en 3 sesiones. Dosis media 51 Gy (rango 42-60 Gy).	Mediana 43 meses.	Control local a los 24 meses: 95%. Supervivencia a los 24 meses: 90%. SUVmax medio antes del tratamiento 6,2 (rango 2,0 – 10,7). A los 18-24 meses SUVmax para los tumores controlados 2,0 (rango 1,5 -2,8).
Brown et al. 2011, EEUU (87)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3.	20 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas. Inoperables. Estadio I (40%), estadio II (20%), estadio III (15%) y estadio IV (25%). Se incluyeron pacientes recibiendo QT sistémica. Diámetro tumoral medio 2,5 cm (rango 1,5-3,4 cm).	67-67,5 Gy fraccionada en 5 sesiones (15%), 70 Gy fraccionada en 5 sesiones (65%) y 75 Gy fraccionada en 5 sesiones (20%).	Media 23 meses (rango 4-58 meses).	Control local: 100% Supervivencia: 85%. Efectos adversos: No se produjo toxicidad mayor a grado 1. Disconfort de la pared torácica 10%.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Cáncer de pulmón					
Agarwal et al. 2012, EEUU (88)	Estudio cuasi-experimental antes-después. Evidencia 2.	37 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas Estadio I (59%), estadio II (5%), estadio III (14%), estadio IV (22%).	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 6000 Gy en 92% de los pacientes, 5000 Gy en 8%.	3-4 meses	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de las pruebas de función pulmonar pre y post tratamiento con Cyberknife.
Bibault et al. 2012, Francia (85)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3.	51 pacientes. Cáncer pulmonar de células no pequeñas primario o recurrente Estadio IA-IB. Inoperables. Mediana tamaño tumoral 24 mm (rango 15-60 mm). Recurrencia tras cirugía (10%) y tras RT (6%)	Dosis fraccionada en 3 sesiones. Mediana de la dosis total 60 Gy (36-60 Gy).	Mediana 15 meses (rango 5-30 meses)	Control local actuarial a los 12 y 24 meses: 92% y 86%. Supervivencia actuarial a los 12 y 24 meses: 85,5% y 79,4%. Efectos adversos: Neumonitis por radiación: grado 1 asintomática (14%) y grado 2 (2%). Fibrosis por radiación grado 1 (6%).
Nuytens et al. 2012, Países Bajos (90)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3.	56 pacientes. 39 con cáncer pulmonar de células no pequeñas estadio precoz y 17 con metástasis pulmonares. Lesiones centrales. No elegibles o rechazo de cirugía o QT. Mediana volumen tumoral 34 cm ³ (rango 1-377 cm ³).	Dosis fraccionada en 5-6 sesiones. Dosis total rango 45-60 Gy	Mediana 23 meses (rango 1-54 meses).	Control local a 1 y 2 años: 91% y 76%. Supervivencia actuarial a 2 y 3 años: 60% y 50%. Efectos adversos: Esofagitis grado 1-2: aguda 18%, tardía 4% Dolor torácico grado 1-2: agudo 5%, tardío 11% Neumonitis grado 1-3: aguda 38%, tardía 31%

*Clasificación según escala de SIGN

Anexo 3. Tablas de evidencia de los estudios sobre cáncer de próstata

Tabla 10. Características de los estudios controlados sobre Cyberknife para cáncer de próstata

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Estudios controlados sobre cáncer de próstata					
Katz et al. 2012, EEUU, España (117)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2.	Estadio T1-T2. Diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, PSA, Gleason, estadio T, nivel de riesgo y volumen prostático. Mediana PSA: Cyberknife 5,37; cirugía 7,40. Gleason <7: Cyberknife 75% ; cirugía 57,7%. Mediana volumen prostático: Cyberknife 57,30 cc; cirugía 52,41cc.	123 pacientes prostatectomía radical. 216 pacientes Cyberknife. Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 35-36,25 Gy.	36 meses.	<p>Medida de la calidad de vida a través de la escala EPIC en las dimensiones urinaria, sexual e intestinal. Medida a los 1, 2, 3, 6, 12, 24 y 36 meses.</p> <p>Calidad de vida-función urinaria: grupo Cyberknife mayor calidad de vida durante el seguimiento, encontrándose la mayor diferencia al mes del tratamiento (diferencia estadísticamente significativa).</p> <p>Calidad de vida-función sexual: grupo Cyberknife mayor calidad de vida durante todos los puntos del seguimiento (diferencia estadísticamente significativa).</p> <p>Disminución clínicamente significativa a largo plazo de la calidad de vida- función urinaria y sexual en pacientes tratados con cirugía pero no con Cyberknife.</p> <p>Calidad de vida-función intestinal: grupo cirugía mayor calidad de vida durante el seguimiento, encontrándose la mayor diferencia al mes del tratamiento (diferencia estadísticamente significativa).</p> <p>Disminución de la calidad de vida-función intestinal en pacientes tratados con Cyberknife pero no con cirugía, aunque a los 6-12 meses post-tratamiento prácticamente vuelta a los valores pre-tratamiento.</p>

Tabla 11. Características de los estudios no controlados sobre Cyberknife para cáncer de próstata

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Estudios no controlados sobre cáncer de próstata					
Friedland et al. 2009, Italia (99)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	112 pacientes. Adenocarcinoma de próstata localizado. Estadio clínico T1b a T2c. Media PSA 6,0 ng/ml (DE 2,8) Gleason 3+3 (72%), 3+4 (21%).	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 35-36 Gy. Tratamiento hormonal adyuvante 19%.	Mediana 24 meses	PSA medio a los 18 meses: 0,6 ng/ml PSA medio a una mediana de seguimiento de 24 meses: 0,78 ng/ml. PSA nadir \leq 1,0 ng/ml a 1, 2 y 3 años: en el 56%, 84% y 95% de los pacientes con datos de seguimiento, respectivamente. Recurrencia: 2%. Efectos adversos: Puntuación media AJA: incremento en el primer mes del tratamiento, pero después regreso a valores pre-tratamiento. Retención urinaria durante el primer mes: 6% Puntuación media RAS: incremento tras tratamiento pero a los 4 meses regreso a valores pe-tratamiento. Sangrado rectal 0,9%. Mantenimiento de la función eréctil al año de aquellos que la conservaban antes del tratamiento 82%.
Aluwini et al. 2010, Países Bajos (100)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	10 pacientes. Cáncer de próstata estadio \leq T2b, Gleason \leq 7, PSA \leq 15 μ g/L. Mediana PSA 8,3 ng/mL (rango 1,3–13,6 ng/mL). Mediana volumen tumoral 107 cc (rango 42–158 cc).	Dosis fraccionada en 4 sesiones. Dosis total 38 Gy.	Mediana 5,1 meses (rango 2-13 meses)	PSA medio a los 3 y 6 meses: a 3,8 ng/ml (DE 2) (descenso del 53%) y 1,6 ng/ml (DE 2) (descenso del 81%). Satisfacción con el procedimiento: 80% satisfecho, 20% indiferente. Efectos adversos: Toxicidad rectal leve (grado 1-2) aguda 20% Sangrado rectal transitorio 10%. Toxicidad urinaria leve 50%

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Estudios no controlados sobre cáncer de próstata					
Bolzioco et al. 2010, Italia (101)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	45 pacientes. 22 (49%) cáncer de bajo riesgo (T1c-T2a, Gleason ≤ 6, PSA < 10 ng/ml), y 23 (51%) cancer de riesgo intermedio (T2b-2c, Gleason 7, PSA 10-20). PSA media global 4,7 ng/ml. Grupo CK 6,65 ng/ml; grupo CK+ TDA 1,48 ng/ml. Resección transuretral previa 7%.	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 35 Gy. 2 grupos: 28 CK, 17 CK+ TDA.	Mediana 20 meses (rango 6-42 meses)	PSA medio a los 3, 12 y 24 meses: 1,48 ng/ml, 0,68 ng/ml y 0,35 ng/ml respectivamente (grupo CK 2,24 ng/ml, 1,10 ng/ml y 0,47 ng/ml respectivamente; grupo CK+ TDA 0,23 ng/ml, 0,23 ng/ml y 0,18 ng/ml respectivamente). Efectos adversos: Toxicidad aguda: urinaria grado 1 (35,5%), urinaria grado 2 (11,1%); rectal grado 1 (24,4%), rectal grado 2 (24,4%). Toxicidad tardía: urinaria grado 1 (8,8%), urinaria grado 3 (2,2%); rectal grado 2 (2,2%).
Oermann et al. 2010, EEUU (111)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	24 pacientes. Cáncer de próstata riesgo moderado-elevado. Estadio T1c-T3b. Gleason 6-9. Mediana PSA 10,6 ng/ml para pacientes que no recibieron TDA.	CK+ radioterapia de intensidad modulada. Dosis fraccionada en 3 sesiones. Dosis total 19,5 Gy. TDA 42%.	Media 9,3 meses (rango 6,6-16,9 meses)	Descenso en mediana PSA a los 6 meses: 1,5 ng/ml para los pacientes que no recibieron TDA. Efectos adversos: Toxicidad gastrointestinal tardía: diarrea grado 1 (21%), proctitis grado 1 (21%). Toxicidad genitourinaria tardía: hematuria grado 1 (4%), disuria grado 1 (21%) y grado 2 (4%), incontinencia grado 1 (8%) y grado 2 (4%), urgencia urinaria grado 1 (8%), retención urinaria grado 1 (38%) y grado 2 (4%). Puntuación en escalas AUA y EPIC urinario y sexual y SHIM sexual regreso a los valores pre-tratamiento a los 6 meses. Ligero descenso no significativo en EPIC intestinal a 1 y 6 meses. Mejora en la calidad de vida a los 6 meses según cuestionario SF-12.
Wiegner et al. 2010, EEUU (102)	Ensayo clínico fase II. Evidencia 3.	32 pacientes. Estadio clínico T1c (84%), T2a (13%), T2b (3%). Gleason 3+3 (75%), 3+4 (25%). Mediana PSA 5,5 (rango 3,6-12,2)	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 36,25 Gy	Mediana 35,5 meses (rango 12-62 meses).	Función sexual: Disfunción eréctil: incremento de 38% a 71% post tratamiento (p=0,024) Uso de medicamentos para la disfunción eréctil: incremento de 3% a 25%. Puntuación media en EPIC sexual, función sexual y molestias sexuales descendieron en un 45%, 49% y 25% respectivamente a los 50 meses.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Estudios no controlados sobre cáncer de próstata					
Freeman et al. 2011, EEUU (103)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	41 pacientes. Cáncer de próstata de bajo riesgo (PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6 y estadio clínico T1c-T2a/b). Mediana PSA 5,4 ng/ml (DE 2,4).	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 35-36,25 Gy	Mediana 5 años.	Supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años: 92,7%. Mediana PSA: en pacientes sin recurrencia en el último seguimiento 0,34 ng/ml (DE 0,35). Mediana PSA nadir: 0,3 ng/ml. Recurrencia: 7%. Efectos adversos: Toxicidad urinaria tardía: grado 1 (25%), 2(7%), 3 (2,5%), Toxicidad rectal tardía: grado 1 (13%), grado 2 (2,5%).
King et al. 2011, EEUU (104)	Ensayo clínico fase II. Evidencia 3.	41 pacientes. Cáncer de próstata estadio T1c (73%), T2a (24%), T2b (3%). PSA ≤10. Mediana PSA 5,6 ng/ml (rango 0,7-10). Gleason 3 + 3 (71%), 3 + 4 (29%). Sin tratamientos previos.	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 36,25 Gy.	Mediana 33 meses (rango 6-45 meses).	Mediana PSA: 0,32 ng/ml. PSA nadir ≤ 1,0 ng/ml a 1, 2 y 3 años: en el 53%, 70% y 93% de los pacientes con datos de seguimiento, respectivamente. Efectos adversos: Toxicidad urinaria tardía: grado 1 (41%), 2 (24%), 3 (5%), Toxicidad rectal tardía: grado 1 (33%), grado 2 (15%). Disfunción eréctil: descenso del 53% en la tasa de función eréctil a los 4 años.
Oermann et al. 2011, EEUU (105)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	26 pacientes. Adenocarcinoma de próstata de riesgo bajo-intermedio. Estadio clínico ≤ T2b. Gleason ≤ 7. PSA ≤ 20 ng/ml. Mediana PSA 5,75 ng/ml (rango 2,3-10,3 ng/ml).	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 36,25 Gy.	Mediana 15 meses (rango 13-19 meses).	Mediana PSA al año: 0,7 ng/ml (rango 0,2-1,8 ng/ml). Efectos adversos: Toxicidad gastrointestinal tardía: diarrea grado 1 (23%), proctitis grado 1 (8%), sangrado rectal grado 1 (4%). Toxicidad genitourinaria tardía: disuria grado 1 (4%), incontinencia grado 1 (19%), urgencia urinaria grado 1 (12%), retención grado 1 (46%) y grado 2 (23%). Sin incremento en hipogonadismo bioquímico al año. Sin cambios significativos en la calidad de vida al año según cuestionario SF-12. Puntuación media AUA y EPIC urinaria: incremento y descenso respectivamente en el primer mes del tratamiento, pero al año regreso a valores pre-tratamiento. Puntuación media EPIC intestinal descenso en el primer mes tras tratamiento pero al año regreso a valores pre-tratamiento. Descenso no estadísticamente significativo ni clínicamente relevante en SHIM y EPIC sexual al año del tratamiento.

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Estudios no controlados sobre cáncer de próstata					
Townsend et al. 2011, EEUU (119)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	48 pacientes. Adenocarcinoma de próstata T1-T3. PSA medio 9,34 ng/ml. Gleason medio 7.	Dosis fraccionada en 5-7 sesiones. Dosis total 35-37,5 Gy. CK como adyuvante a otras formas de tratamiento (RT de intensidad modulada, tomoterapia) 23%. TDA 25%.	Mediana 11,5 semanas (rango 4-24 semanas)	Efectos adversos: Toxicidad en pacientes tratados solo con CK (n=37): Toxicidad genitourinaria: Frecuencia urinaria grado 1 (35%), grado 2 (6%), grado 3 (6%). Retención urinaria grado 1 (6%), grado 2 (2%). Incontinencia grado 1 (2%). Disuria grado 1(10%), grado 2 (2%), grado 3 (2%). Toxicidad gastrointestinal: diarrea grado 1 (10%).
King et al. 2012, EEUU (106)	Ensayo clínico fase II. Evidencia 3.	67 pacientes. Cáncer de próstata de bajo-intermedio riesgo. PSA ≤ 10ng/ml. Gleason 3+3 / 3+4. Estadio clínico T1c-T2a/b.	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 36,25 Gy	Mediana 2,7 años	Mediana PSA: 0,50±0,72 ng/ml. Supervivencia libre de recaída bioquímica a los 4 años: 94%. Efectos adversos: Toxicidad genitourinaria tardía: grado 1 (23%), grado 2 (5%) y grado 3 (3,5%). Toxicidad gastrointestinal tardía: grado 1 (14%), grado 2 (2%).
Lee et al. 2012, Corea (112)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3	29 pacientes. Estadio clínico T1c (17%), T2a (21%), T2b (45%), T2c (14%) y T3b (3%). Mediana PSA 7,96 ng/ml. Mediana Gleason 6 (rango 5-10). Hormonoterapia antes o después de CK 21%.	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Mediana dosis total 36 Gy (rango 35-37,5 Gy).	Mediana 41 meses (rango 12-69 meses).	Mediana PSA nadir: 0,329 ng/ml alcanzado a una mediana de tiempo de 23 meses. (0,382 ng/ml a una mediana de tiempo de 24 meses en pacientes sin hormonoterapia). Supervivencia actuarial libre de recaída bioquímica a los 4 años: 86% (88% en pacientes sin hormonoterapia). Efectos adversos: Toxicidad urinaria aguda: grado 1 (3%), grado 2 (7%). Toxicidad urinaria tardía: grado 1 (2%), grado 2 (1%), grado 3 (1%). Toxicidad rectal aguda: grado 1 (7%), grado 2 (1%). Toxicidad rectal tardía: grado 1 (1%).

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Estudios no controlados sobre cáncer de próstata					
McBride et al. 2012, EEUU (107)	Ensayo clínico fase I. Evidencia 3.	45 pacientes. Adenocarcinoma de próstata. Estadio T1c (73%), T2a (27%). Gleason 3+3. Mediana PSA 4,9 ng/ml (rango 1,4-9,4 ng/ml).	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 36,25-37,5 Gy.	Mediana 44,5 meses (rango 0-62 meses).	<p>Mediana PSA al año: 0,91 ng/ml.</p> <p>Mediana PSA al final del seguimiento: 0,2 ng/ml (rango 0-1,5 ng/ml).</p> <p>Supervivencia libre de progresión bioquímica a los 3 años: 97,7%.</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>Toxicidad urinaria aguda (frecuencia y disuria): grado 1 (59%), grado 2 (19%).</p> <p>Toxicidad urinaria tardía (frecuencia y disuria): grado 1 (17%), grado 2 (17%), grado 2 (2%).</p> <p>Toxicidad renal aguda (proctitis y diarrea): grado 1 (31%), grado 2 (7%).</p> <p>Toxicidad renal tardía: grado 1 (7%), grado 2 (7%), grado 3 (5%).</p> <p>Cuestionarios SHIM, EPIC y AUA solo datos del 56% de los pacientes.</p> <p>Puntuación en escala SHIM y EPIC sexual: descenso significativo tardío.</p> <p>Puntuación en escala EPIC intestinal: pequeño descenso significativo tardío.</p> <p>Puntuación escalas AUA y EPIC urinaria: sin descenso significativo.</p>
Chen et al. 2013, EEUU (108)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3.	101 pacientes Adenocarcinoma de próstata T1b-T2c. 37 (36%) cáncer de bajo riesgo, 55 (54%) riesgo intermedio y 8 (8%) riesgo alto (clasificación D'Amico). Mediana PSA 6,2 ng/ml (rango 1,9-31,6 ng/ml). Gleason 5-8.	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 35-36,25 Gy. TDA 11%.	Mediana 2,3 años (rango 1,4-3,5 años).	<p>Mediana PSA a los 2 años: 0,49 ng/ml (rango 0,1-1,9 ng/ml).</p> <p>Supervivencia actuarial libre de recaída bioquímica a los 2 años: 99%.</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>Toxicidad actuarial gastrointestinal y genitourinaria a los 2 años 1% y 31% respectivamente.</p> <p>Toxicidad urinaria grado 2 35%.</p> <p>Urgencia urinaria y/o espasmos 5%.</p> <p>Exacerbación tardía (≥6 meses) de los síntomas urinarios 21%.</p> <p>Mantenimiento de la potencia sexual a los 2 años 79% de los pacientes que la conservaban antes del tratamiento.</p> <p>Prevalencia de Efectos adversos a los 24 meses: urgencia intestinal grado 1 (7%), sangrado rectal grado 1 (4%), hematuria grado 1 (4%) y grado 3 (1%), disuria grado 1 (7%), incontinencia grado 1 (12%), urgencia urinaria grado 1 (11%) y grado 2 (1%), retención urinaria grado 1 (9%) y grado 2 (16%).</p> <p>Sin cambios significativos en la calidad de vida según cuestionario SF-12 durante el seguimiento.</p>

Estudio	Diseño / Nivel de Evidencia*	Pacientes	Intervención	Seguimiento	Resultados
Cyberknife (CK)- Estudios no controlados sobre cáncer de próstata					
Ju et al. 2013, EEUU (109)	Cohorte retrospectiva. Evidencia 3.	41 pacientes. Cáncer de próstata de riesgo intermedio, estadio T1b a T2c. Gleason 3+3 (22%), 3+4 (56%) y 4+3 (22%). PSA media 7,67 ng/ml (DE 3,26).	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 35-36,25 Gy.	Mediana 21 meses (rango 13-27,5 meses).	PSA medio a los 12 y 21 meses: 1,35 ng/ml (DE 1,08) y 0,64 ng/ml (DE 0,40). Supervivencia libre de progresión bioquímica a los 2 años: 97,6%. Efectos adversos: Toxicidad urinaria tardía grado 2 (44%). Toxicidad intestinal tardía grado 2 (7%) (por sangrado rectal). Puntuación media en la escala EPIC de irritación/obstrucción urinaria e intestinal: descenso transitorio post-tratamiento con regreso a valores pre-tratamiento a los 3-15 meses. Descenso no significativo ni relevante clínicamente en la escala EPIC de función sexual en el primer año post-tratamiento. Sin cambios significativos en la calidad de vida según cuestionario SF-12 durante el seguimiento.
Oliai et al. 2013, EEUU (110)	Cohorte prospectiva. Evidencia 3.	70 pacientes. Cáncer de próstata bajo riesgo (51%), riesgo intermedio (31%) y riesgo elevado (17%). Estadio T1b a T2c. Mediana PSA 5,6 ng/ml (rango 1,1-39,4) Gleason 5-8.	Dosis fraccionada en 5 sesiones. Dosis total 35-37,5 Gy. TDA 33%.	Mediana 31 meses (rango 13-51 meses). Mediana 29 meses en grupo sin TDA	Mediana PSA en el grupo sin TDA: 0,4 ng/ml, excluyendo 2 pacientes con fallo bioquímico. (mediana PSA nadir mismo valor) Supervivencia libre de fallo bioquímico a los 3 años: 94,5% (riesgo bajo 100%, intermedio 95,0% y alto 77,1%). Efectos adversos: Toxicidad genitourinaria tardía grado 2 (29%), grado 3 (3%). Toxicidad gastrointestinal tardía grado 2 (4%). Preservación de la potencia sexual 83% en el grupo sin TDA.

*Clasificación según escala de SIGN

Bibliografía

1. Levivier M, Gevaert T, Negretti L. Gamma Knife, CyberKnife, TomoTherapy: gadgets or useful tools? *Curr Opin Neurol*. 2011 Dec;24(6):616-25.
2. Ahmad SS, Duke S, Jena R, Williams MV, Burnet NG. Advances in radiotherapy. *BMJ*. 2012;345:e7765.
3. Lindquist C, Paddick I. The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors. *Neurosurgery*. 2007 Sep;61(3 Suppl):130-40; discussion 40-1.
4. Massager N. [Gamma knife radiosurgery]. *Rev Med Brux*. 2012 Sep;33(4):367-70.
5. Hara W, Soltys SG, Gibbs IC. CyberKnife robotic radiosurgery system for tumor treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Nov;7(11):1507-15.
6. Bondiau PY, Benezery K, Beckendorf V, Peiffert D, Gerard JP, Mirabel X, et al. [CyberKnife robotic stereotactic radiotherapy: technical aspects and medical indications]. *Cancer Radiother*. 2007 Nov;11(6-7):338-44.
7. Andrews DW, Bednarz G, Evans JJ, Downes B. A review of 3 current radiosurgery systems. *Surg Neurol*. 2006 Dec;66(6):559-64.
8. López-Pedraza M, Calcerrada Diaz-Santos N, Blasco Amaro JA. Revisión sistemática de la eficacia y seguridad del Ciberknife: indicaciones y resultados en el tratamiento de lesiones intra y extracraneales: 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.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SGIN 50: A guideline developers' handbook 2011.
10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
11. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005 Oct;75(1):5-14.
12. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2003 Dec;29(6):533-40.
13. Kaal EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol*. 2005 May;4(5):289-98.

14. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579-92.
15. Muller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, Schwarzbach C, Vauth C, von der Schulenburg JM, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol*. 2009 Apr;91(1):67-74.
16. Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, St Clair WH, Strottmann J, Meigooni A, et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Feb 1;52(2):333-8.
17. Adams E. Stereotactic radiosurgery: update (Structured abstract). Health Technology Assessment Database [serial on the Internet]. 2007; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.32010001511/frame.html>.
18. Mueller-Riemenschneider F, Schwarzbach C, Bockelbrink A, Ernst I, Vauth C, Willich SN, et al. Medical and health economic assessment of radiosurgery for the treatment of brain metastasis (Structured abstract). Health Technology Assessment Database [serial on the Internet]. 2009; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.32008100296/frame.html>.
19. Boudreau R, Clark M, Nkansah E. TomoTherapy, Gamma Knife, and CyberKnife therapies for patients with tumors of the lung, central nervous system, or intra-abdomen: a systematic review of clinical effectiveness and cost effectiveness (Structured abstract). Health Technology Assessment Database [serial on the Internet]. 2009; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.32010001042/frame.html>.
20. Hayes, Inc. Robotically assisted stereotactic radiosurgery for intracranial indications (Structured abstract). Health Technology Assessment Database [serial on the Internet]. 2011; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.32011001471/frame.html>.
21. Patil Chirag G, Pricola K, Sarmiento JM, Garg Sachin K, Bryant A, Black Keith L. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2012; (9): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006121.pub3/abstract>.

22. Tsao May N, Lloyd N, Wong Rebecca KS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2012; (4): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003869.pub3/abstract>.
23. Fuentes R, Bonfill Cosp X, Expósito Hernandez J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2006; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004840.pub2/abstract>.
24. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline (Structured abstract). *Journal of Neuro-Oncology* [serial on the Internet]. 2010; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010001787/frame.html>.
25. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline (Structured abstract). *Journal of Neuro-Oncology* [serial on the Internet]. 2010; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010002473/frame.html>.
26. Wigenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Visser T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases: a systematic review (Structured abstract). *Radiotherapy and Oncology* [serial on the Internet]. 2011; (3): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12011002205/frame.html>.
27. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol*. 2008 May;87(3):299-307.
28. Lee WY, Cho DY, Lee HC, Chuang HC, Chen CC, Liu JL, et al. Outcomes and cost-effectiveness of gamma knife radiosurgery and whole brain radiotherapy for multiple metastatic brain tumors. *J Clin Neurosci*. 2009 May;16(5):630-4.

29. Park SH, Hwang SK, Kang DH, Lee SH, Park J, Hwang JH, et al. Gamma knife radiosurgery for multiple brain metastases from lung cancer. *J Clin Neurosci*. 2009 May;16(5):626-9.
30. Lee YK, Park NH, Kim JW, Song YS, Kang SB, Lee HP. Gamma-knife radiosurgery as an optimal treatment modality for brain metastases from epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):505-9.
31. Basina BR, Olson C, Roy DK, Yen CP, Schlesinger D, Nagayama K, et al. Radiation dose and incidence of new metastasis in the anterior temporal lobe structures of radiosurgically treated patients. *J Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):122-9.
32. Frazier JL, Batra S, Kapur S, Vellimana A, Gandhi R, Carson KA, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: an institutional retrospective analysis of survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Apr;76(5):1486-92.
33. Hwang SW, Abozed MM, Hale A, Eisenberg RL, Dvorak T, Yao K, et al. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. *J Neurooncol*. 2010 May;98(1):77-82.
34. Javalkar V, Cardenas R, Ampil F, Ahmed O, Shi R, Nanda A. The Louisiana State University experience in the management of single small cerebellar metastasis. *Neurosurgery*. 2010 Dec;67(6):1515-22.
35. Kased N, Binder DK, McDermott MW, Nakamura JL, Huang K, Berger MS, et al. Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 15;75(4):1132-40.
36. Franzin A, Vimercati A, Picozzi P, Serra C, Snider S, Gioia L, et al. Stereotactic drainage and Gamma Knife radiosurgery of cystic brain metastasis. *J Neurosurg*. 2008 Aug;109(2):259-67.
37. Sawrie SM, Guthrie BL, Spencer SA, Nordal RA, Meredith RF, Markert JM, et al. Predictors of distant brain recurrence for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan 1;70(1):181-6.
38. Shuto T, Matsunaga S, Inomori S, Fujino H. Efficacy of gamma knife surgery for control of peritumoral oedema associated with metastatic brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Sep;79(9):1061-5.
39. Franzin A, Snider S, Picozzi P, Bolognesi A, Serra C, Vimercati A, et al. Evaluation of different score index for predicting prognosis in gamma knife radiosurgical treatment for brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1;74(3):707-13.

40. Matsunaga S, Shuto T, Kawahara N, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors from primary breast cancer: treatment indication based on number of tumors and breast cancer phenotype. *J Neurosurg.* 2010 Dec;113 Suppl:65-72.
41. Serizawa T, Yamamoto M, Sato Y, Higuchi Y, Nagano O, Kawabe T, et al. Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study. *J Neurosurg.* 2010 Dec;113 Suppl:48-52.
42. Elliott RE, Rush SC, Morsi A, Mehta N, Spriet J, Narayana A, et al. Local control of newly diagnosed and distally recurrent, low-volume brain metastases with fixed-dose (20 Gy) gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2011 Apr;68(4):921-31; discussion 31.
43. Sheehan JP, Yen CP, Nguyen J, Rainey JA, Dassoulas K, Schlesinger DJ. Timing and risk factors for new brain metastasis formation in patients initially treated only with Gamma Knife surgery. *Clinical article. J Neurosurg.* 2011 Mar;114(3):763-8.
44. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh N, Allen PK, Guha-Thakurta N, McAleer M, et al. Validation of Recursive Partitioning Analysis and Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment in patients treated initially with radiosurgery alone. *J Neurosurg.* 2012 Dec;117 Suppl:38-44.
45. DiLuna ML, King JT, Jr., Knisely JP, Chiang VL. Prognostic factors for survival after stereotactic radiosurgery vary with the number of cerebral metastases. *Cancer.* 2007 Jan 1;109(1):135-45.
46. Kwon KY, Kong DS, Lee JI, Nam DH, Park K, Kim JH. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Feb;109(2):132-7.
47. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, Flickinger JC, Niranjan A, Agarwala S, et al. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery.* 2007 Mar;60(3):471-81; discussion 81-2.
48. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, Soderman M, Lindquist C, Beute G. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg.* 2009 Sep;111(3):449-57.
49. Kano H, Iyer A, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Outcome predictors of gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma metastases. *Neurosurgery.* 2011 Dec;69(6):1232-9.
50. Matsunaga S, Shuto T, Kawahara N, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Gamma Knife surgery for brain metastases from colorectal cancer. *Clinical article. J Neurosurg.* 2011 Mar;114(3):782-9.

51. Motta M, del Vecchio A, Attuati L, Picozzi P, Perna L, Franzin A, et al. Gamma knife radiosurgery for treatment of cerebral metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e463-8.
52. Rush S, Elliott RE, Morsi A, Mehta N, Spriet J, Narayana A, et al. Incidence, timing, and treatment of new brain metastases after Gamma Knife surgery for limited brain disease: the case for reducing the use of whole-brain radiation therapy. *J Neurosurg*. 2011 Jul;115(1):37-48.
53. Hanssens P, Karlsson B, Vashu R, Yeo TT, Beute G. Salvage treatment of distant recurrent brain metastases with Gamma Knife surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Feb;154(2):285-90.
54. Serizawa T, Higuchi Y, Nagano O, Hirai T, Ono J, Saeki N, et al. Testing different brain metastasis grading systems in stereotactic radiosurgery: Radiation Therapy Oncology Group's RPA, SIR, BSBM, GPA, and modified RPA. *J Neurosurg*. 2012 Dec;117 Suppl:31-7.
55. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Barfod BE, Kasuya H, et al. Validity of three recently proposed prognostic grading indexes for breast cancer patients with radiosurgically treated brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1;84(5):1110-5.
56. Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, et al. Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1399-405.
57. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, Barfod BE, et al. Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):53-60.
58. Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, et al. Validity of two recently-proposed prognostic grading indices for lung, gastro-intestinal, breast and renal cell cancer patients with radiosurgically-treated brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology*. 2013;111:327-35.
59. Chang WS, Kim HY, Chang JW, Park YG, Chang JH. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? *J Neurosurg*. 2010 Dec;113 Suppl:73-8.
60. Shuto T, Matsunaga S, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Treatment strategy for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma: selection of gamma knife surgery or craniotomy for control of growth and peritumoral edema. *J Neurooncol*. 2010 Jun;98(2):169-75.

61. Kawabe T, Yamamoto M, Sato Y, Barfod BE, Urakawa Y, Kasuya H, et al. Gamma Knife surgery for patients with brainstem metastases. *J Neurosurg*. 2012 Dec;117 Suppl:23-30.
62. Gwak HS, Yoo HJ, Youn SM, Lee DH, Kim MS, Rhee CH. Radio-surgery for recurrent brain metastases after whole-brain radiotherapy: Factors affecting radiation-induced neurological dysfunction. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2009;45(5):275-83.
63. Hara W, Tran P, Li G, Su Z, Puataweepong P, Adler JR, Jr., et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery*. 2009 Feb;64(2 Suppl):A26-32.
64. Wang ZZ, Yuan ZY, Zhang WC, You JQ, Wang P. Brain metastasis treated with Cyberknife. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Aug 20;122(16):1847-50.
65. Muacevic A, Kufeld M, Wowra B, Kreth FW, Tonn JC. Feasibility, safety, and outcome of frameless image-guided robotic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol*. 2010 Apr;97(2):267-74.
66. Wang CC, Floyd SR, Chang CH, Warnke PC, Chio CC, Kasper EM, et al. Cyberknife hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS) of resection cavity after excision of large cerebral metastasis: efficacy and safety of an 800 cGy x 3 daily fractions regimen. *J Neurooncol*. 2012 Feb;106(3):601-10.
67. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC. Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: A matched-pair analysis. *Journal of Neuro-Oncology*. 2009;94(1):69-77.
68. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. [06-06-2013]; Available from: <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.
69. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 20112013.
70. Bonfill X, Puig M, Bolívar I, Quintana M. El control del cáncer de pulmón en España: un análisis de la situación actual. Informe SES-PAS 2008. *Gac Sanit* 2008;22(Supl 1):169-78.
71. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008 Jan;3(1):46-52.
72. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007 Aug;2(8):706-14.

73. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzen F, Lewensohn R. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 Jul;41(1):1-11.
74. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis (Provisional abstract). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [serial on the Internet]. 2011; (4): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12011007189/frame.html>.
75. Wu D, Zhu H, Tang H, Li C, Xu F. Clinical analysis of stereotactic body radiation therapy using extracranial gamma knife for patients with mainly bulky inoperable early stage non-small cell lung carcinoma. *Radiat Oncol*. 2011;6:84.
76. Brown WT, Wu X, Amendola B, Perman M, Han H, Fayad F, et al. Treatment of early non-small cell lung cancer, stage IA, by image-guided robotic stereotactic radioablation--CyberKnife. *Cancer J*. 2007 Mar-Apr;13(2):87-94.
77. Brown WT, Wu X, Fayad F, Fowler JF, Amendola BE, Garcia S, et al. CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months. *Clin Lung Cancer*. 2007 Sep;8(8):488-92.
78. Castelli J, Thariat J, Benezery K, Padovani B, Ducreux D, Venissac N, et al. Feasibility and efficacy of cyberknife radiotherapy for lung cancer: Early results. *Cancer/Radiotherapie*. 2008;12(8):793-9.
79. Ahn SH, Han MS, Yoon JH, Jeon SY, Kim CH, Yoo HJ, et al. Treatment of stage I non-small cell lung cancer with CyberKnife, image-guided robotic stereotactic radiosurgery. *Oncol Rep*. 2009 Mar;21(3):693-6.
80. Brown WT, Wu X, Fayad F, Fowler JF, Garcia S, Monterroso MI, et al. Application of robotic stereotactic radiotherapy to peripheral stage I non-small cell lung cancer with curative intent. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Oct;21(8):623-31.
81. Collins BT, Vahdat S, Erickson K, Collins SP, Suy S, Yu X, et al. Radical cyberknife radiosurgery with tumor tracking: an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2009;2:1.
82. van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, Hoogeman MS, Praag J, van der Holt B, Levendag PC, et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol*. 2009 Jun;91(3):296-300.

83. Bibault JE, Prevost B, Dansin E, Mirabel X, Lacornerie T, Dubus F, et al. [Stereotactic radiotherapy for lung cancer: Non-invasive real-time tumor tracking]. *Cancer Radiother.* 2010 Dec;14(8):690-7.
84. Vahdat S, Oermann EK, Collins SP, Yu X, Abedalthagafi M, Debritto P, et al. CyberKnife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessment. *J Hematol Oncol.* 2010;3:6.
85. Bibault JE, Prevost B, Dansin E, Mirabel X, Lacornerie T, Lartigau E. Image-guided robotic stereotactic radiation therapy with fiducial-free tumor tracking for lung cancer. *Radiat Oncol.* 2012;7:102.
86. Coon D, Gokhale AS, Burton SA, Heron DE, Ozhasoglu C, Christie N. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of primary, recurrent, and metastatic lung tumors: the role of positron emission tomography/computed tomography-based treatment planning. *Clin Lung Cancer.* 2008 Jul;9(4):217-21.
87. Brown WT, Fayad F, Hevezi J, Fowler J, Monterroso MI, Garcia S, et al. Individualized higher dose of 70-75 Gy using five-fraction robotic stereotactic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *Comput Aided Surg.* 2011;16(1):1-10.
88. Agarwal R, Saluja P, Pham A, Ledbetter K, Bains S, Varghese S, et al. The effect of CyberKnife therapy on pulmonary function tests used for treating non-small cell lung cancer: A retrospective, observational cohort pilot study. *Cancer Management and Research.* 2012;4(1):347-50.
89. Unger K, Ju A, Oermann E, Suy S, Yu X, Vahdat S, et al. CyberKnife for hilar lung tumors: report of clinical response and toxicity. *J Hematol Oncol.* 2010;3:39.
90. Nuyttens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J, Aluwini S, van Klaveren RJ, Verhoef C, et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors. *Radiother Oncol.* 2012 Mar;102(3):383-7.
91. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. 2003; Available from: <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf>.
92. Larranaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sanchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii83-9.
93. Cozar JM, Minana B, Gomez-Veiga F, Rodriguez-Antolin A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E701-6.

94. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Madrid 2008.
95. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 18;148(6):435-48.
96. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):557-66.
97. Buyyounouski MK, Price RA, Jr., Harris EE, Miller R, Tome W, Schefter T, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Apr;76(5):1297-304.
98. Seisen T, Drouin SJ, Phe V, Parra J, Mozer P, Bitker MO, et al. Current role of image-guided robotic radiosurgery (Cyberknife((R))) for prostate cancer treatment. *BJU Int.* 2013 May;111(5):761-6.
99. Friedland JL, Freeman DE, Masterson-McGary ME, Spellberg DM. Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment approach for localized prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2009 Oct;8(5):387-92.
100. Aluwini S, Van Rooij P, Hoogeman M, Bangma C, Kirkels WJ, Incrocci L, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy as monotherapy for low- to intermediate-stage prostate cancer: Early experience, feasibility, and tolerance. *Journal of Endourology.* 2010;24(5):865-9.
101. Bolzicco G, Favretto MS, Scremin E, Tambone C, Tasca A, Guglielmi R. Image-guided stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer: preliminary clinical results. *Technol Cancer Res Treat.* 2010 Oct;9(5):473-7.
102. Wiegner EA, King CR. Sexual function after stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: results of a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Oct 1;78(2):442-8.
103. Freeman D, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: Five-year outcomes. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(7).
104. King C. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: current results of a phase II trial. *Front Radiat Ther Oncol.* 2011;43:428-37.

105. Oermann EK, Suy S, Hanscom HN, Kim JS, Lei S, Yu X, et al. Low incidence of new biochemical and clinical hypogonadism following hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) monotherapy for low- to intermediate-risk prostate cancer. *Journal of Hematology and Oncology*. 2011;4.
106. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC, Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):877-82.
107. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, Harkins B, Tapella P, Hanscom HN, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3681-90.
108. Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: The Georgetown University experience. *Radiation Oncology*. 2013;8(1).
109. Ju AW, Wang H, Oermann EK, Sherer BA, Uhm S, Chen VJ, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy as monotherapy for intermediate-risk prostate cancer. *Radiation Oncology*. 2013;8(1).
110. Oliari C, Lanciano R, Sprandio B, Yang J, Lamond J, Arrigo S, et al. Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer. *Journal of Radiation Oncology*. 2013;2(1):63-70.
111. Oermann EK, Slack RS, Hanscom HN, Lei S, Suy S, Park HU, et al. A pilot study of intensity modulated radiation therapy with hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) boost in the treatment of intermediate- to high-risk prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2010 Oct;9(5):453-62.
112. Lee YH, Son SH, Yoon SC, Yu M, Choi BO, Kim YS, et al. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: A preliminary report. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2012.
113. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996 Mar;34(3):220-33.
114. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*. 2000 Dec 20;56(6):899-905.

115. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992 Nov;148(5):1549-57; discussion 64.
116. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N, 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*. 2002 Aug;14(4):226-44.
117. Katz A, Ferrer M, Suarez JF. Comparison of quality of life after stereotactic body radiotherapy and surgery for early-stage prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2012;7:194.
118. Onishi H, Araki T. Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer: a historical overview of clinical studies. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Apr;43(4):345-50.
119. Townsend NC, Huth BJ, Ding W, Garber B, Mooreville M, Arriago S, et al. Acute toxicity after cyberknife-delivered hypofractionated radiotherapy for treatment of prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 Feb;34(1):6-10.



Dirección General de Investigación,
Formación e Infraestructuras Sanitarias
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid

www.madrid.org