

*Ministerio de Salud de la Nación*  
*Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud*  
*(UCEETS)*



**Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)**

**Título** (tema de la tecnología a evaluar)

Eficacia, seguridad e indicaciones basadas en la evidencia de la radiocirugía con método de Gamma Knife de cuerpo

**Autor/es** (Apellido/s, Nombre/s, dependencia a la que pertenecen, e-mail)

**Dirección de Calidad de los Servicios de Salud**  
[dcss@msal.gov.ar](mailto:dcss@msal.gov.ar) - Revisión externa por UCEETS

**Fecha de realización**

Marzo 2012

**Resumen ejecutivo**

**Contexto:**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), solicitó a la Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud de la Nación la evaluación de la seguridad y eficacia de la radiocirugía mediante el método de Gamma Knife de cuerpo, como insumo para tomar la decisión de aprobar el ingreso al país de esa tecnología (etapa preservicio).

**Tecnología:**

La radiocirugía es una técnica radioterapéutica que consiste en la administración de radiaciones ionizantes de alta energía hacia un blanco determinado. Esta irradiación es realizada mediante el uso de procedimientos estereotácticos. Su objetivo es conseguir el máximo rendimiento terapéutico, entendido éste como la relación entre la probabilidad de control de la lesión y la de la complicación de los tejidos normales que lo rodean, lo que es logrado dirigiendo los haces de radiación de forma selectiva a las regiones a tratar, evitando al máximo irradiar los tejidos sanos adyacentes.

La radiocirugía puede aplicarse en dosis única o fraccionada (Radioterapia Estereotáctica Fraccionada o RTEF) y existen varios métodos diferentes para su administración tales como el bisturí de rayos gamma (Gamma Knife®), que utiliza haces de rayos gamma sumamente enfocados, todos dirigidos a la región objetivo, por el cual el paciente debe permanecer inmovilizado mediante casco (lesiones intracraneales) o camilla (extracraneales). Este método está aprobado en Argentina para el tratamiento de lesiones intracraneales solamente. Otros métodos diferentes son los que utilizan un acelerador lineal (LINAC), para suministrar fotones de rayos X de alta energía (Novalis Tx™, X-Knife™, y CyberKnife®). Este último utiliza tecnología robótica guiada por imágenes, por lo que no requiere inmovilización del paciente. La radiocirugía de haz de protones o partículas de carga pesada (ciclotrón) utiliza protones de alta energía dirigidos al área específica a tratar.

**Indicaciones y formas de administración**

Ministerio de Salud de la Nación  
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud  
(UCEETS)



El tratamiento con radiocirugía estereotáctica de lesiones intracraneales generalmente se realiza en una sola sesión en altas dosis. En el caso de la terapia estereotáctica de cuerpo, generalmente se divide en 1 a 5 sesiones fraccionadas y enfoca en tejidos tumorales malignos generalmente irresecables mediante cirugía convencional, preponderantemente metástasis hepáticas y pulmonares, o benignos de difícil acceso.

**Riesgos**

Toxicidad asociada a las radiaciones ionizantes aplicadas en el cuerpo en general y el posible daño de la zona irradiada en particular. Se han reportado casos de muerte relacionados a su toxicidad.

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:**

Se realizó una búsqueda en bases de datos bibliográficas tales como Trip data base, Cochrane, BVS, Pubmed, LILACS, NICE, SIGN, en buscadores genéricos de Internet, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y sitios de política de cobertura. Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en el nomenclador nacional y de la cobertura de la misma dentro de los sistemas de salud de Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Argentina y Brasil. Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o francés a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados entre 2006 y 2011. Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo y los anteriores al año 2006. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad enfocados en la tecnología Gamma Knife. En los casos en que se mencionara otros tipos de radiocirugía, se tomaron a título informativo solamente ya que los diferentes tipos de radiocirugía presentan características diferenciales. Se buscó evidencia de eficacia y seguridad para diferentes indicaciones de tumores malignos y benignos. Las revisiones sistemáticas fueron valoradas mediante el instrumento de valoración crítica realizado por el Centre for Evidence Based Medicine de la Universidad de Oxford.

**Resumen de los resultados principales:**

Se encontró una revisión sistemática de 2011 que agrupa otras revisiones y estudios sobre el tratamiento con radiocirugía, en la que los resultados se muestran combinados, agrupando trabajos que utilizaron diferentes tipos de radiocirugía aplicada en diferentes indicaciones, por lo que se los valoró en forma separada.

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas que incluyen trabajos que evalúan la efectividad del Gamma Knife de cuerpo y 1 que evalúa la del Cyberknife en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de páncreas, cáncer hepático y cáncer colorrectal. En la mayoría se refieren al tratamiento de las metástasis de estos cánceres en hígado y pulmón. No se ha encontrado evidencia para otras indicaciones.

**\*Cáncer de pulmón de células no pequeñas:**

Se incluyeron 3 revisiones sistemáticas<sup>5-7</sup> de trabajos de baja calidad sin grupo control, en pacientes no candidatos a cirugía convencional con cáncer de pulmón de células no pequeñas primario o metastásico, evaluando como resultado principal el control local del tumor (eliminación del mismo en el sitio primario). Con dosis menores a los 20 Gray por fracción se logró un control local del 73.9% a los 7

Ministerio de Salud de la Nación  
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud  
(UCEETS)



meses. En dosis mayores, el control local del tumor fue del 91-100%. La sobrevida al año fue del 56% en un estudio y del 32% a los 2 años. En cuanto a las complicaciones, se registraron reportes de Neumotórax en el 13.3 a 19% de los pacientes, Neumonitis radiológica (6.6% a 18.7%), Náuseas (6.6%), Dolor de pecho (15%), Dolor pleural (5%), Fatiga (31%) y Muerte (6.2%). En ninguno de los trabajos hubo grupo comparador por lo que no es posible conocer si realmente existió mejoría en los pacientes. Por otra parte el escaso seguimiento y la falta de aleatorización conllevan a una mayor debilidad de la evidencia y a la imposibilidad de extraer conclusiones adecuadas.

*\*Cáncer hepático:*

Se encontró una revisión sistemática que incluía 234 pacientes con cáncer primario y metastásico de hígado<sup>8</sup>. El control local del tumor se observó en el 44.4% a 89% de los casos y la sobrevida al año fue del 43.2% al 72% de los pacientes. Se reportó toxicidad aguda en el 23% de los casos y toxicidad crónica en el 6% de los mismos, no se registraron muertes durante el tratamiento. En ninguno de los trabajos incluidos en estas revisiones hubo grupo comparador por lo que no es posible conocer si realmente existió mejoría en los pacientes. El escaso seguimiento y la falta de aleatorización conllevan a una mayor debilidad de la evidencia y la imposibilidad de sacar conclusiones adecuadas.

*\*Cáncer de páncreas:*

Se encontraron dos revisiones sistemáticas relacionadas, la primera incluía 15 pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Los trabajos arrojaron un control local del tumor: 85.7% (dosis de 25 Gy), una mediana de sobrevida de 11 meses post resección y la presencia de toxicidad gastrointestinal leve, en un 13.3%.<sup>5</sup> La otra revisión sistemática incluyó 22 pacientes sometidos a Gamma Knife, 3 Fracciones (15 Gy Total), con una mediana de sobrevida de 5.7 meses y una tasa de toxicidad moderada o severa del 79%.<sup>8</sup> Cabe aclarar para ambas revisiones que los estudios en los que se basaron no tenían comparadores, eran pocos estudios con escasa cantidad de pacientes y escaso tiempo de seguimiento, puntos finales no bien definidos y heterogéneos, y con diseños no aleatorizados lo que impide extraer conclusiones adecuadas en relación a la eficacia y potencial toxicidad de la terapéutica.

*\*Cáncer de hígado primario y metastásico:*

Se encontró una revisión que incluyó 234 pacientes con carcinoma primario y metastásico de hígado en los que se observó una tasa de control local del tumor del 44.4%–89% de los casos, una sobrevida al año de 43.2%–72% y tasas de toxicidad aguda de 23% y crónica de 6%.<sup>8</sup> Nuevamente en estos trabajos la evidencia es débil ya que no hay comparador en los estudios incluidos.

*\*Cáncer colorrectal*

Se encontraron resultados en una revisión sistemática sobre 115 pacientes, aunque sólo dos estudios pudieron incluirse debido a que el resto utilizó otras estrategias diferentes del Gamma Knife. En uno de los estudios incluidos (n=64/) los pacientes presentaban metástasis hepáticas o pulmonares de cáncer colorrectal y en el otro (n= 13) sólo metástasis pulmonares de CCR. En el primero la Sobrevida a los 5 años fue del 13% y la toxicidad fue del 48% a los 6 meses (úlceras y perforaciones colónicas dependientes de la dosis). En el segundo la tasa de control local del tumor a los 6 meses fue del 52%-75%, a los 12 meses 71%, y a los 18 meses 67%. Dado que los estudios no tuvieron comparadores, hubo pocos estudios con escasa cantidad de pacientes y escaso tiempo de seguimiento, puntos finales no bien definidos y heterogéneos y con diseños no aleatorizados, no es posible extraer conclusiones adecuadas en relación a la eficacia y potencial toxicidad de la terapéutica en las metástasis hepáticas y pulmonares de cáncer colorrectal.

*Ministerio de Salud de la Nación*  
*Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud*  
*(UCEETS)*



UNIDAD COORDINADORA  
DE EVALUACIÓN Y EJECUCIÓN  
DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Algunas agencias de Estados Unidos financian el Gamma Knife en casos de metástasis inoperables en pulmón o hígado, cáncer de pulmón en estadio precoz inoperable, o cáncer primario de hígado no susceptible de cirugía.

**Conclusión:**

La evidencia encontrada es insuficiente y de baja calidad por lo que no es posible recomendar en el momento de la realización de esta evaluación, el uso de la radiocirugía con el método de Gamma Knife en localizaciones extracraneales (de cuerpo). Los escasos estudios encontrados carecen de grupo comparador, incluyeron pocos pacientes que fueron seguidos por poco tiempo, y en donde se han utilizado puntos finales poco definidos y heterogéneos, con diseños no aleatorizados. Estas características relacionadas al nivel de evidencia impiden extraer conclusiones adecuadas en relación a la eficacia y seguridad de la terapéutica. Se sugiere la realización de un ensayo clínico controlado aleatorizado adecuadamente diseñado a fin de determinar la eficacia y seguridad del Gamma Knife en el tratamiento de patología extracraneal.

**Intervención no recomendada-no se encontraron estudios científicos con evidencia suficiente.**

**Fuerza de las recomendaciones:**

Débil

*Ministerio de Salud de la Nación*  
*Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud*  
*(UCEETS)*



### Contexto

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), solicitó a la Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud de la Nación la evaluación de la seguridad y eficacia de la radiocirugía mediante el método de Gamma Knife de cuerpo, como insumo para tomar la decisión de aprobar el ingreso al país de esa tecnología (etapa preservicio). Por ello el 19 de Mayo de 2011 se realizó una reunión entre los profesionales de UCEETS (Dirección de Calidad de los Servicios de Salud e Instituto Nacional del Cáncer) y los profesionales de la Dirección de Tecnología Médica de ANMAT, para formalizar la solicitud de ETS mediante el llenado del formulario correspondiente a fin de que los objetivos de la ETS a realizar fueran compatibles con las necesidades de los solicitantes. Los profesionales de ANMAT refirieron que en Argentina ya se encuentra aprobada la tecnología Gamma Knife para uso intracraneal o de sistema nervioso central (SNC), tal y como ocurre en otros países del mundo, pero los fabricantes de esa tecnología le solicitaron a ANMAT la aprobación del Gamma Knife para su utilización extracraneal (cuerpo), para una multitud de indicaciones que se detallan en el apartado de “estrategia de búsqueda”.

Se conformó entonces una fuerza de tareas dentro de la UCEETS, con profesionales de la Dirección de Calidad de los Servicios de Salud, del Instituto Nacional del Cáncer y de la Superintendencia de Servicios de Salud, para llevar a cabo esta ETS. Una vez elaborado el informe, éste fue sometido a una revisión de pares por UCEETS.

### Pregunta

¿Cuál es la seguridad y efectividad de la radiocirugía con método de Gamma Knife de cuerpo?

### Introducción

#### Descripción de la Tecnología

La radiocirugía es una técnica radioterapéutica que consiste en la administración de radiaciones ionizantes de alta energía hacia un blanco determinado. Este término fue introducido por el neurocirujano sueco Leksell en 1951, para describir el procedimiento terapéutico utilizado para irradiar en una sola sesión, lesiones intracraneales de reducidas dimensiones, mediante pequeños haces convergentes de radiaciones ionizantes<sup>1</sup> Esta irradiación es realizada mediante el uso de procedimientos estereotácticos de localización de las lesiones y de fijación de estructuras, que utilizan haces de radiaciones ionizantes, que pueden proceder de equipos comunes a la radioterapia o de generadores específicamente desarrollados para esta aplicación craneal concreta. Su objetivo es conseguir el máximo rendimiento terapéutico, entendido éste como la relación entre la probabilidad de control de la lesión y la de la complicación de los tejidos normales que lo rodean, lo que es logrado dirigiendo los haces de radiación de forma selectiva a las regiones a tratar, evitando al máximo irradiar los tejidos sanos adyacentes.

Como consecuencia de la ampliación del campo de la radiocirugía a lesiones diferentes de las inicialmente abordadas (lesiones benignas por ejemplo), se han implementado estrategias de tratamiento diferentes, tales como la aplicación de tratamientos fraccionados, de manera que la dosis de radiación sea distribuida en varias sesiones. Esta variante técnica es conocida como Radioterapia Estereotáctica Fraccionada (RTEF), y no suele diferir más que en el ya mencionado fraccionamiento y en la utilización de dispositivos específicos de localización, posicionamiento y reposicionamiento de alta precisión, y en que las lesiones pueden estar localizadas también extracranealmente (Gamma Knife de cuerpo).

La radiocirugía es un procedimiento multidisciplinario complejo, en el que participan de forma directa especialistas en oncología radioterápica, radiología, física médica y cirugía, siendo además precisa la participación de técnicos superiores especialistas en radioterapia y personal de enfermería, integrantes

*Ministerio de Salud de la Nación*  
*Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud*  
*(UCEETS)*



de los diferentes departamentos hospitalarios que colaboran en cualquiera de las diferentes fases del proceso radioquirúrgico. A continuación se detallan los métodos disponibles para realizar radiocirugía:

1. El bisturí de rayos gamma (Gamma Knife®), utiliza 201 haces de rayos gamma sumamente enfocados, todos dirigidos a la región objetivo, por el cual el paciente debe permanecer inmobilizado mediante casco (lesiones intracraneales) o camilla (extracraneales). Este método está aprobado en Argentina para el tratamiento de lesiones intracraneales solamente<sup>2</sup>. El tratamiento se realiza por emisión de rayos gamma provenientes del Cobalto 60 con el paciente inmobilizado, y posee una gran precisión con el fin de evitar el daño del tejido circundante. La tecnología consiste en un aparato conformado por un yelmo semiesférico, que contiene fuentes de Cobalto 60, las cuales emiten haces de fotones de rayos gamma colimados que se intersecan en el blanco fijado, logrando de esta forma una dosis máxima de energía radiante<sup>3</sup>.

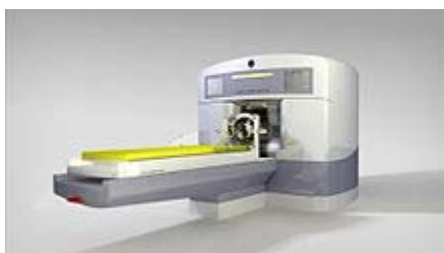


Figura 1: Gamma Knife

2. Las máquinas de acelerador lineal (LINAC), suministran fotones de rayos X de alta energía. Múltiples fabricantes realizan este tipo de aparato, que poseen estructuras de fijación como Novalis Tx™, X-Knife™, y CyberKnife®. Este último utiliza un acelerador de rayos X con tecnología robótica guiada por imágenes, sin necesidad de marco externo por lo que le confiere más comodidad al paciente ya que no tiene necesidad de ser inmobilizado.



Figura 2: LINAC

3. La radiocirugía de haz de protones o partículas de carga pesada (ciclotrón) utiliza protones de alta energía dirigidos al área específica a tratar. Es un método poco difundido en nuestro medio.

*Ministerio de Salud de la Nación*  
*Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud*  
*(UCEETS)*



Figura 3: Radiocirugía por haz de protones

#### Indicaciones y formas de administración

El tratamiento con radiocirugía estereotáctica de lesiones intracraneales generalmente se realiza en una sola sesión en altas dosis. En el caso de la terapia estereotáctica de cuerpo, generalmente se divide en 1 a 5 sesiones fraccionadas y enfoca en tejidos tumorales malignos generalmente irresecables mediante cirugía convencional, preponderantemente metástasis hepáticas y pulmonares, o benignos de difícil acceso.

#### Riesgos

Los riesgos de la tecnología se relacionan con la toxicidad asociada a las radiaciones ionizantes aplicadas en el cuerpo en general y el posible daño de la zona irradiada en particular. Se han reportado casos de muerte relacionados a su toxicidad.

#### **Estrategia de Búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y sitios de política de cobertura, las que se detallan más abajo. Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en el nomenclador nacional y de la cobertura de la misma dentro de los sistemas de salud de Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Argentina y Brasil.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o francés a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados entre 2006 y 2011.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo y los anteriores al año 2006.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad enfocados en la tecnología Gamma Knife. En los casos en que se mencionara otros tipos de radiocirugía, se tomarán a título informativo solamente ya que los diferentes tipos de radiocirugía presentan características diferenciales. Las revisiones sistemáticas fueron valoradas mediante el instrumento de valoración crítica realizado por el Centre for Evidence Based Medicine de la Universidad de Oxford y se seleccionaron sólo las que cumplieran con los criterios de calidad allí enunciados.

. Se buscó evidencia sobre las indicaciones solicitadas en el formulario correspondiente a saber:

Pacientes con los siguientes tumores malignos:

**Ministerio de Salud de la Nación**  
**Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)**



- Cáncer de garganta
- Cáncer de tiroides
- Cáncer pulmón (idiopático y metastásico)
- Cáncer hepático (idiopático y metastásico)
- Cáncer esofágico, de cardias y tumor del mediastino
- Cáncer de ganglio linfático metastásico de iliares, mediastino, peritoneal y pélvico
- Cáncer de páncreas, vesícula biliar, conducto biliar
- Cáncer colorrectal
- Cáncer de vejiga
- Cáncer de próstata
- Linfoma
- Tumor ginecológico (por ej. Cáncer de cuello uterino)
- Tumor idiopático y metastásico de hueso

Pacientes con los siguientes tumores benignos:

- Hemangioma
- Malformaciones vasculares de los órganos
- Tumor de células islote
- Tumor de células de Adrenomedullin
- Fibroma uterino
- Otros tumores benignos como la hiperplasia prostática

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
Pubmed (EBSCO)	Stereotactic AND radiosurgery AND body Limits Texto completo Fecha de publicación desde: 20060101- Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, II, III, IV, Review, Controlled Clinical Trial, Guidelines	29	2
Pubmed	Gamma Knife Limits Texto completo Fecha de publicación desde: 20060101- Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, II, III, IV, Review, Controlled Clinical Trial, Guidelines	17	0
Pubmed	(gamma AND knife) NOT brain	1	0





**Ministerio de Salud de la Nación**  
**Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)**



	<u>Tumor de células de Adrenomedullin</u> Adrenomedullin AND gamma knife 0 <u>Tumor de células islote</u> Islet cells AND gamma knife Langerhans islets AND gamma knife 0 0 <u>Fibroma uterino</u> Fibromyoma AND gamma knife 0 Leiomyoma AND gamma knife 0 <u>Otros tumores benignos: hiperplasia prostática</u> Benign prostatic hyperplasia AND gammaknife 0	
BVS	<u>Hemangioma</u> (Hemangioma AND gamma knife) NOT brain 0 <u>Malformaciones vasculares de órganos</u> Vascular malformation gamma knife NOT brain 0 <u>Tumor de células de Adrenomedullin</u> Adrenomedullin AND gamma knife 0 <u>Tumor de células islote</u> Islet cell AND gamma knife Langerhans islets AND gamma knife 0 0 <u>Fibroma uterino</u> Fibromyoma AND gamma knife Leiomyoma AND gamma knife 0 0 <u>Otros tumores benignos: hiperplasia prostática</u> Benign prostatic hyperplasia AND gammaknife 0	
PUBMED	<u>Hemangioma</u> (Hemangioma AND Gamma Knife) NOT brain 0 <u>Malformaciones vasculares de órganos</u> Vascular malformation gamma knife NOT brain 0 <u>Tumor de células de Adrenomedullin</u> 0	

**Ministerio de Salud de la Nación**  
**Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)**



	Adrenomedullin AND gamma knife		
	<u>Tumor de células islote</u>	0	
	Langerhans islets AND gamma knife		
	Islet cells AND gamma knife	0	
	<u>Fibroma uterino</u>	0	
	Fibromyoma AND gamma knife		
	Leiomyoma AND gamma knife	0	
	<u>Otros tumores benignos: hiperplasia prostática</u>	0	
	Benign prostatic hyperplasia AND gamma knife		
		0	

## Resultados

A continuación se enumeran en la tabla los resultados de las indicaciones para las cuales se han encontrado trabajos científicos. Es de destacar que se encontró una revisión sistemática reciente que agrupa otras revisiones y estudios (Tipton y col)<sup>4</sup> sobre el tratamiento con radiocirugía. En esta revisión los resultados se muestran muchas veces combinados, es decir que se han agrupado trabajos que utilizaron diferentes tipos de radiocirugía aplicada en diferentes indicaciones, por lo que se procedió a evaluarlos en forma separada, recabando y valorando cada uno de los trabajos implicados en esta revisión a texto completo. Lo mismo se realizó para otras revisiones que no estaban incluidas en la de Tipton. Los resultados se presentan a continuación.

### Cáncer de Pulmón de células no pequeñas

Estudio	Diseño/n/ población/ comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/Calidad de la evidencia (GRADE)/Fuerza de la recomendación
Calcerrada Díaz-Santos et al, 2008	Revisión Sistemática CyberKnife N= 4 estudios	Control local del tumor (CLT) Sobrevida Toxicidad	Control local del tumor (dosis <20 Gy) en el 54% de los casos a los 6 meses de seguimiento y 73.9% de los casos a 7 meses. En dosis mayores a 20 Gy, control local del tumor en el 91-100% de los casos Complicaciones:	No hay comparador en los estudios incluidos. La tecnología en la que se basa esta	B 3 A /Débil

**Ministerio de Salud de la Nación**  
**Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)**



			Neumotorax: 13.3% a 19% Neumonitis radiológica: 6.6% a 18.7% Náuseas: 6.6% Dolor de pecho: 15% Dolor pleural: 5% Fatiga: 31% Mortalidad: 6.2%	revisión posee características diferenciales en relación al Gamma Knife por lo que las conclusiones son indirectas basadas en extrapolaciones. <b>Evidencia Débil</b>	
Nguyen et al, 2008 (118)	<b>Revisión Sistemática</b> <b>N= 1 trabajo retrospectivo sin grupo control</b> <b>35 Pacientes no candidatos a cirugía de 33 a 91 años</b>	<b>-Sobrevida a los 18 meses</b> <b>- Toxicidad</b>	Sobrevida a los 18 meses: 77% de los pacientes 5 muertes en el grupo tratado con una fracción 3 muertes en el grupo tratado con 2 fracciones 1 muerte en el grupo tratado con 3 fracciones Eventos adversos reportados: fatiga, 1 paciente con toxicidad pulmonar grado 3 y 4.	<b>No hay comparador en los estudios incluidos</b> <b>Evidencia Débil</b>	<b>B 3 A /Débil</b>
Siva et al, 2010 (metástasis pulmonar)	<b>Revisión Sistemática</b> <b>Metástasis Pulmonar</b> <b>1 Fracción N= 148 pacientes</b> <b>Hipofraccionado N=334 pacientes</b>	<b>-CLT</b> <b>-Sobrevida</b>	Mediana Tiempo de seguimiento: 18 meses (9-32) Control local del tumor: 67% con dosis 15-20 Gy y 57% con 25 Gy Sobrevida al año: 56% Sobrevida estimada a los 2 años: 32% Control local del tumor estimado a los 2 años: 56.3%  Eventos Adversos: 19% neumotorax	<b>No hay comparador en los estudios incluidos</b> <b>Evidencia Débil</b>	<b>B 3 A /Débil</b>

**Páncreas**

Estudio	Diseño/n/ población/ comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/Calidad de la evidencia (GRADE)/Fuerza de la recomendación
Calcerrada Díaz-Santos et al, 2008	<b>Revisión Sistemática</b> <b>N= 15 pacientes con adenocarcinoma de páncreas no operable</b>	<b>CLT</b> <b>Toxicidad</b>	Adenocarcinoma de páncreas Control local del tumor: 85.7% (dosis de 25 Gy) Mediana de supervivencia: 11 meses Eventos adversos: Toxicidad gastrointestinal grado 1: 13.3%	<b>No hay comparador en los estudios incluidos</b> <b>Evidencia Débil</b>	<b>B 3 A /Débil</b>
Khrizman et al, 2010	<b>Revisión Sistemática</b> <b>N= 22 pacientes</b>	<b>Sobrevida</b> <b>Toxicidad</b>	3 Fracciones (15 Gy Total) Mediana de supervivencia: 5.7 meses	<b>No hay comparador en</b>	<b>B 3 A /Débil</b>

**Ministerio de Salud de la Nación**  
**Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)**



UNIDAD COORDINADORA  
 DE EVALUACIÓN Y EJECUCIÓN  
 DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

	con adenocarcinoma de páncreas no operable		Sobrevida al año: 5% Eventos adversos: 79% de los pacientes con toxicidad grado 2 o más	los estudios incluidos Evidencia Débil	
--	--	--	---	---	--

### Hígado

Estudio	Diseño/n/ población/ comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/Calidad de la evidencia (GRADE)/Fuerza de la recomendación
Khrizman et al, 2010	Revisión Sistemática N= 234 pacientes	CLT  Sobrevida  Toxicidad	Cáncer primario y metastásico de hígado Control local del tumor : 44.4%–89% de los casos Sobrevida al año: 43.2%–72% de los casos Eventos adversos: Toxicidad aguda: 23% de los casos Toxicidad crónica: 6% de los casos	No hay comparador en los estudios incluidos Evidencia Débil	B 3 A /Débil

### Cáncer Colorrectal

Estudio	Diseño/n/ población/ comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/Calidad de la evidencia (GRADE)/Fuerza de la recomendación
Khrizman et al, 2010	Revisión Sistemática N= 115 pacientes  1 estudio fase 2 n=64/ met. hígado/pulmón de CCR  1 estudio n= 13/ met. pulmonares de CCR	Tasa de control local (TCL) de la lesión metastásica hepática y pulmonar  Toxicidad	-Sobrevida a los 5 años 13%  -Toxicidad 48% a los 6 meses (úlceras y perforaciones colónicas dependientes de la dosis)  -TCL (hepática) 6 meses 52%-75%,TCL 12 meses 71%, TCL 18 meses 67% .	Estudios sin comparadores, pocos estudios con escasa cantidad de pacientes y escaso tiempo de seguimiento, puntos finales no bien definidos y heterogéneos, diseños no aleatorizados impiden extraer conclusiones adecuadas en relación a la eficacia y potencial toxicidad de la terapéutica en	B 3 A /Débil

**Ministerio de Salud de la Nación**  
**Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)**



				las metástasis hepáticas.	
--	--	--	--	---------------------------	--

Sitio consultado	Política de cobertura
CIGNA	Considera el uso de la radiocirugía (con cualquiera de sus métodos) para las siguientes neoplasias si el paciente no puede o no desea ser intervenido: tumores del hígado, carcinoma de células no pequeñas del pulmón, carcinoma renal
AETNA	La Radioterapia corporal estereotáctica con un bisturí de rayos gamma, CyberKnife, o acelerador lineal (LINAC) es considerado médicamente necesario para condiciones malignas localizadas en el cuerpo cuando se requiere la aplicación de dosis de radioterapia con alta precisión (por ejemplo, metástasis inoperables en pulmón o hígado, cáncer de pulmón en estadio precoz inoperable, cáncer primario de hígado no susceptible de cirugía, tumores de columna vertebral y paraespinales, etc.

**Interpretación de los resultados**

Se han encontrado 3 revisiones sistemáticas que incluyen trabajos que evalúan la efectividad del Gamma Knife de cuerpo y 1 que evalúa Cyberknife en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de páncreas, cáncer hepático y cáncer colorrectal. En la mayoría se refieren al tratamiento de las metástasis de estos cánceres en hígado y pulmón. No se ha encontrado evidencia para el resto de las indicaciones mencionadas previamente.

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas:**

Se incluyeron 3 revisiones sistemáticas<sup>5-7</sup> que contienen estudios de pacientes no candidatos a cirugía convencional con cáncer de pulmón de células no pequeñas primario o metastásico y evaluaron como resultado principal el control local del tumor, es decir la eliminación del mismo en el sitio primario. Con dosis menores a los 20 Gray por fracción se logró un control local del tumor en el 54% a 67% de los pacientes a los 6 meses<sup>5-7</sup> y 73.9% a los 7 meses<sup>5</sup>. En dosis mayores, el control local del tumor fue en el 91-100% de los casos<sup>6</sup>. La supervivencia al año reportada fue del 56% en un estudio<sup>6</sup>, 77% a los 18 meses en otro estudio<sup>7</sup>. La supervivencia estimada a los 2 años es del 32% de los pacientes<sup>7</sup>. En cuanto a las complicaciones, se

*Ministerio de Salud de la Nación*  
*Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud*  
*(UCEETS)*



UNIDAD COORDINADORA  
DE EVALUACIÓN Y EJECUCIÓN  
DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

registraron reportes de Neumotorax en el 13.3 a 19% de los pacientes, Neumonitis radiológica (6.6% a 18.7%), Náuseas (6.6%), Dolor de pecho (15%), Dolor pleural (5%), Fatiga (31%) y Muerte (6.2%). En cuanto a la seguridad del tratamiento en este tipo de patología, un estudio de dosis-respuesta ha reportado que el máximo tolerable por fracción es de 25 Gy cuando la misma es brindada en pacientes que ya han recibido irradiaciones en la zona (mortalidad 6.2%)<sup>5</sup>. Se aclara que la evidencia que surge del trabajo de Calcerrada posee características diferenciales en relación al Gamma Knife por lo que las conclusiones son indirectas basadas en extrapolaciones y deben considerarse necesariamente como evidencia débil. Además en ninguno de los trabajos incluidos en estas revisiones hay grupo comparador por lo que no es posible conocer si realmente existió mejoría en los pacientes. Por otra parte el escaso seguimiento y la falta de aleatorización conllevan a una mayor debilidad de la evidencia y la imposibilidad de sacar conclusiones adecuadas.

**Cáncer hepático:**

Se encontró una revisión sistemática que incluía 234 pacientes con cáncer primario y metastásico de hígado<sup>8</sup>. El control local del tumor se observó en el 44.4% a 89% de los casos y la sobrevida al año fue del 43.2% al 72% de los pacientes. Se reportó toxicidad aguda en el 23% de los casos y toxicidad crónica en el 6% de los mismos, no se registraron muertes durante el tratamiento. En ninguno de los trabajos incluidos en estas revisiones hay grupo comparador por lo que no es posible conocer si realmente existió mejoría en los pacientes. Por otra parte el escaso seguimiento y la falta de aleatorización conllevan a una mayor debilidad de la evidencia y la imposibilidad de sacar conclusiones adecuadas.

**Cáncer de páncreas:**

Se encontraron dos revisiones sistemáticas relacionadas, la primera incluía 15 pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Los trabajos arrojaron un control local del tumor: 85.7% (dosis de 25 Gy), una mediana de sobrevida de 11 meses post resección y la presencia de toxicidad gastrointestinal grado 1 (leve, de acuerdo al manual de toxicidad del INC, versión 2.0, 1999.) en un 13.3%<sup>5</sup>. La otra revisión sistemática incluyó 22 pacientes sometidos a gamma knife, 3 Fracciones (15 Gy Total), con una mediana de sobrevida de 5.7 meses y una tasa de toxicidad grado 2 o más del 79%<sup>8</sup>. Cabe aclarar para ambas revisiones que los estudios en los que se basaron no tenían comparadores, eran pocos estudios con escasa cantidad de pacientes y escaso tiempo de seguimiento, puntos finales no bien definidos y heterogéneos, y con diseños no aleatorizados lo que impide extraer conclusiones adecuadas en relación a la eficacia y potencial toxicidad de la terapéutica.

**Cáncer de hígado primario y metastásico:**

Ministerio de Salud de la Nación  
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud  
(UCEETS)



UNIDAD COORDINADORA  
DE EVALUACIÓN Y EJECUCIÓN  
DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

La revisión de Khrizman incluyó 234 pacientes con carcinoma primario y metastásico de hígado en los que se observó una tasa de control local del tumor del 44.4%–89% de los casos, una sobrevida al año de 43.2%–72% y tasas de toxicidad aguda de 23% y crónica de 6%.<sup>8</sup>. Nuevamente en estos trabajos la evidencia es débil ya que no hay comparador en los estudios incluidos.

#### Cáncer colorrectal

Se encontraron resultados en la revisión de Khrizman 115 pacientes<sup>8</sup>, aunque sólo dos estudios pueden ser incluidos en esta revisión ya que el resto utilizó otras estrategias diferentes del gamma knife. En uno de los estudios incluidos (fase 2 n=64/) los pacientes presentaban metástasis hepáticas o pulmonares de cáncer colorrectal y en el otro (n= 13) sólo metástasis pulmonares de CCR. En el primero la Sobrevida a los 5 años fue del 13% y la toxicidad fue del 48% a los 6 meses (úlceras y perforaciones colónicas dependientes de la dosis). En el segundo estudio la tasa de control local del tumor a los 6 meses fue del 52%-75%, a los 12 meses 71%, y a los 18 meses 67%. Cabe aclarar que dado que los estudios no tuvieron comparadores, hubo pocos estudios con escasa cantidad de pacientes y escaso tiempo de seguimiento, puntos finales no bien definidos y heterogéneos y con diseños no aleatorizados, no es posible extraer conclusiones adecuadas en relación a la eficacia y potencial toxicidad de la terapéutica en las metástasis hepáticas y pulmonares de cáncer colorrectal.

#### Recomendaciones

Intervención no recomendada-no se encontraron estudios científicos con evidencia suficiente.

#### Conclusiones

**La evidencia encontrada es insuficiente y de baja calidad por lo que no es posible recomendar en el momento de la realización de esta evaluación, el uso de la radiocirugía con el método de Gamma Knife en localizaciones extracraneales (de cuerpo). Los escasos estudios encontrados carecen de grupo comparador, incluyeron pocos pacientes que fueron seguidos por poco tiempo, y en donde se han utilizado puntos finales poco definidos y heterogéneos, con diseños no aleatorizados. Estas características relacionadas al nivel de evidencia impiden extraer conclusiones adecuadas en relación a la eficacia y seguridad de la terapéutica. Se sugiere la realización de un ensayo clínico controlado aleatorizado adecuadamente diseñado a fin de determinar la eficacia y seguridad del Gamma Knife en el tratamiento de patología extracraneal.**



*Ministerio de Salud de la Nación*  
*Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud*  
*(UCEETS)*



**Referencias Bibliográficas**

1. Ministerio De Sanidad y Consumo- Instituto de Salud Carlos III Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Cirugía Estereotáctica: Indicaciones y situación en España. Madrid 1997.
2. FDA Nota K61941
3. Chang BK, Timmerma RD. Stereotactic body radiation therapy: a comprehensive review. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:637-44.
4. Tipton K. et al. Stereotactic Body Radiation Therapy: Scope of the Literature. *Ann Intern Med.* 2011;154:737-745
5. Calcerrada Díaz-Santos N, Blasco Amaro JA, Cardiel GA, Andradas Aragonés E. The safety and efficacy of robotic image-guided radiosurgery system treatment for intra- and extracranial lesions: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2008 Dec;89(3):245-53.
6. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 2010 Jul;5(7):1091-9. Review. PubMed PMID: 20479693.
7. Nguyen NP, Garland L, Welsh J, Hamilton R, Cohen D, Vinh-Hung V. Can stereotactic fractionated radiation therapy become the standard of care for early stage non-small cell lung carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2008 Dec;34(8):719-27.
8. Khrizman P, Small W Jr, Dawson L, Benson AB 3rd. The use of stereotactic body radiation therapy in gastrointestinal malignancies in locally advanced and metastatic settings. *Clin Colorectal Cancer.* 2010 Jul;9(3):136-43.

*Ministerio de Salud de la Nación*  
*Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud*  
*(UCEETS)*



## **Anexos**

---

### **Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)**

Los profesionales participantes en el desarrollo de esta ETS declaramos que respondemos negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique: No.

La declaración firmada se encuentra disponible en la Dirección de Calidad de los Servicios de Salud del Ministerio de Salud de la Nación

**Ministerio de Salud de la Nación**  
**Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)**



**Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford<sup>1</sup> y GRADE Working Group<sup>2</sup>)**

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
<b>A</b>	<b>1a</b>	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
<b>A</b>	<b>1b</b>	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regla de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
<b>A</b>	<b>1c</b>	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
<b>B</b>	<b>2a</b>	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
<b>B</b>	<b>2b</b>	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
<b>B</b>	<b>2c</b>	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados;		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de

**Ministerio de Salud de la Nación**  
**Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud**  
**(UCEETS)**



UNIDAD COORDINADORA  
 DE EVALUACIÓN Y EJECUCIÓN  
 DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

			Estudios ecológicos			resultados
<b>B</b>	<b>3a</b>	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
<b>B</b>	<b>3b</b>	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estandares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
<b>C</b>	<b>4</b>	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad <sup>§§</sup> )	Series de casos y cohorte de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
<b>D</b>	<b>5</b>	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"

<sup>1</sup> <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

<sup>2</sup> <http://www.gradeworkinggroup.org>