

Nuevas técnicas IMRT para dianas en movimiento. Análisis de su seguridad y efectividad

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Nuevas técnicas IMRT para dianas en movimiento. Análisis de su seguridad y efectividad

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2014

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la red *Bibliotekak* del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª julio 2014

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
C/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

NIPO: 680-14-075-9 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

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 el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L, Fuentes-Gutiérrez R. Nuevas técnicas IMRT para dianas en movimiento. Análisis de su seguridad y efectividad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2014. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco - Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Lorea Galnares Cordero. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco - Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Rosana Fuentes Gutiérrez. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco - Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Colaboradores

Pedro Bilbao Zulaica. Jefe de Servicio. Médico especialista en Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Bizkaia).

M^a Ángeles García Fidalgo. Jefa de Servicio. Físico especialista del Servicio de Radio del Complejo Hospitalario Araba. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Revisión del Informe

José Celeiro. Físico especialista del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Bizkaia).

Juan Pablo Ciria Santos. Jefe de Servicio. Médico especialista en Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián (Gipuzkoa).

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea (Osteba)

Documentación: Lorea Galnares Cordero (Osteba)

Coordinación y Gestión administrativa: Rosana Fuentes Gutiérrez (Osteba)

Edición y difusión: Asun Gutiérrez Iglesias, Ana Belén Arcellares Díez e Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea (Osteba)

Este documento completo está disponible en

http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/osteba_publicacion/esdef/adjuntos/IMRTdianas.pdf

Autora para correspondencia

osteba7-san@ej-gv.es; Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea

Índice

Resumen estructurado	11
Laburpen egituratua	15
Structured summary	19
I. Introducción	23
I.1. La IMRT interfacción guiada por imagen versus la planificación previa	24
II. Objetivos	27
III. Metodología	29
III.1. Análisis de la fiabilidad diagnóstica	32
III.2. Análisis de la eficacia clínica	32
III.3. Análisis de las directrices internacionales	32
IV. Resultados	35
IV.1. Análisis de la fiabilidad diagnóstica de la IMRT guiada por imagen	35
IV.2. Análisis de la eficacia clínica	36
IV.3. Análisis de las directrices y regulaciones internacionales	36
V. Discusión	41
VI. Conclusiones y recomendaciones	45
VII. Referencias	47
VIII. Anexos	55
Anexo VIII. 1. Estrategia de Búsqueda	56
Anexo VIII. 2. Tabla de evidencia de ensayos clínicos y series de casos	60

Resumen estructurado

Título: Nuevas técnicas IMRT para dianas en movimiento. Análisis de su seguridad y efectividad.

Autores: Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L, Fuentes-Gutiérrez R.

Palabras clave: IMRT, radioterapia guiada por imagen, seguridad y efectividad.

Fecha: diciembre 2013

Páginas: 62

Referencias: 54

Lenguaje: castellano y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

El movimiento de órganos internos durante la terapia de radiación, si no es considerado de manera adecuada en el proceso de planificación, se ha demostrado que reduce el tejido diana y aumenta en algunos casos la dosis a los tejidos sanos. Los enfoques estándar de planificación, que utilizan márgenes de seguridad para manejar el movimiento del tumor, normalmente están diseñados sobre la base de la amplitud máxima de movimiento, y son a menudo demasiado conservadores. Una cobertura comparable y, por tanto, una reducción de la dosis en los órganos sanos parecen alcanzables con la planificación que toma en cuenta el tratamiento adaptado al movimiento, que considera la distribución de probabilidad esperada de la posición del blanco promedio y la incertidumbre de su realización durante la administración del tratamiento.

Diferentes técnicas se han implementado en la práctica, sin embargo, hay una falta de recomendaciones claras y directrices para la práctica clínica y la gestión que se soporten en evidencia robusta y que permitan generalizar su empleo en la práctica habitual como abordaje de primera elección en indicaciones y localizaciones concretas.

Objetivos

Los objetivos específicos de este proyecto de investigación son los siguientes:

- Valorar la seguridad, eficacia e indicaciones terapéuticas de las técnicas de Radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para dianas en movimiento.

- Valorar la utilidad clínica de las nuevas técnicas IMRT para dianas en movimiento en el proceso terapéutico del cáncer y sus resultados en la vida media libre de enfermedad y en la aparición de comorbilidades asociadas al empleo de las mismas, frente a técnicas convencionales.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura, incluyendo Guías de Práctica Clínica y directrices. Las bases de datos empleadas fueron: Medline, EMBASE, NGC, DARE, NHS-EED, INAHTA, GuiaSalud y Cochrane Database of Systematic Reviews. Para la extracción de la evidencia de GPC y directrices, se realizó una búsqueda bibliográfica de evidencia secundaria (GPC, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis) sobre el tratamiento guiado por imagen intrafracción. Los criterios de inclusión eran que los documentos versaran sobre el tratamiento radioterápico con diagnóstico por imagen guiada intrafracción y que estuvieran publicados con posterioridad a 2007 en el caso de GPC y directrices (5 años por obsolescencia). En el caso de las GPC se utilizó el AGREE II como método de evaluación de la calidad, y en el caso de los estudios individuales, revisiones sistemáticas y meta-análisis el software FLC de lectura crítica. La evaluación de la calidad se realizó por dos evaluadores de manera independiente. Elaboración de recomendaciones para la práctica clínica y el reembolso.

Análisis económico: SI **NO** **Opinión de Expertos:** **SI** **NO**

Resultados y discusión

Existen tres dispositivos que permiten hacer imagen guiada intrafracción, dos aprobados su uso por la FDA para el mercado americano (Calypso 4D y AlignRT), y uno aprobado su uso mediante marcado CE en Europa (Ray Pilot®). No se encontraron revisiones sistemáticas o informes de evaluación de tecnologías sanitarias sobre el tema a estudio. Se localizó únicamente una Guía de Práctica Clínica incluida en el National Guidelines Clearing House y producida por el American College of Radiologist y una GPC del National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Las directrices localizadas tanto locales como nacionales no incluyen la técnica dentro de sus recomendaciones para el reembolso o bien la incluyen como dentro de técnicas en estudio e investigación. No se localizaron estudios primarios controlados y aleatorizados. Se localizaron 3 estudios comparativos, controlados pero no aleatorizados y 2 series de casos con más de 30 pacientes. Los estudios localizados utilizan variables de resultados surrogadas. Dichos estudios con-

cluyen que hay diferencias en las localizaciones y en los volúmenes diana, sin embargo, en el global del tratamiento, no encuentran diferencias significativas. Se debieran realizar estudios prospectivos controlados y aleatorizados que compararan la planificación interfacción frente a la imagen guiada intrafacción y que emplearan variables de resultados finales de morbi-mortalidad y calidad de vida. No debiera considerarse la técnica como de uso habitual mientras no se demostrara su efectividad diferencial frente a las técnicas actualmente en uso.

Laburpen egituratua

Izenburua: IMRT teknika berriak, mugimenduan diren ituetarako. Horien segurtasuna eta eraginkortasuna aztertzea.

Egileak: Gutiérrezz-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L, Fuentes-Gutiérrez R.

Gako-hitzak: IMRT, irudi bidez gidatutako erradioterapia, ziurtasuna eta eraginkortasuna.

Data: 2013ko abendua

Orriak: 62

Aipamenak: 54

Hizkuntza: gaztelaniaz; laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

Sarrera

Erradiazio-terapia egiten denean, plangintza-prozesuan barneko organoen mugimendua modu egokian kontuan hartzen ez bada, frogatu da itu-ehuna murrizten duela, eta, zenbaitetan, areagotu egiten duela ehun osasuntsuen gaineko dosia. Plangintzako ikuspuntu estandarrek segurtasun-tarteak erabiltzen dituzte tumorearen mugimendua maneiatzeko; normalean, mugimenduen gehieneko hedaduraren gainean daude diseinaturik, eta askotan kontserbadoreegiak izaten dira. Estaldura konparagarri bat izatea eta, horrenbestez, organo osasuntsuei dosi gutxiago iristea, badirudi lor daitekeela mugimendura egokitutako tratamendua kontuan hartzen duen plangintza egiten bada; izan ere, batez besteko ituaren posiziotik espero den probabilitatearen banaketa eta tratamendua egiten ari den bitartean hori egitearen ziurgabetasuna hartzen ditu kontuan.

Zenbait teknika implementatu dira praktikan, baina praktika klinikorako eta kudeaketarako gomendio argirik eta ildorik ez dago, hain zuzen ere, ebidentzia sendoa oinarri duenik eta ohiko praktikan horiek erabiltzea orokortzeko aukera emango duenik, adierazle eta lokalizazio zehatzei dagokienez lehenengo aukera izango dena.

Helburuak

Hauek dira ikerketa-proiektu honen berariazko helburuak:

- Intentsitate modulatuako erradioterapiako (IMRT) tekniken segurtasuna, eraginkortasuna eta terapeutikan duten lekua balioestea mugimenduan diren ituetarako.

- Minbiziaren prozesu terapeutikoan, IMRT teknika berriak mugimenduan diren ituetarako klinikoki baliagarriak diren balioestea, eta teknika berri horiek gaixotasunik gabeko batez besteko bizi-tuzan eta horien erabilerarekin erlazionatutako komorbiditateen agerpenean zer emaitza dituzten balioestea, ohiko tekniken aldean.

Metodologia

Literatura sistematikoki aztertzea, Praktika Klinikoko Gidak eta ildoak barne. Datu-base hauek erabili dira: Medline, EMBASE, NGC, DARE, NHS-EED, INAHTA, GuiaSalud eta Cochrane Database of Systematic Reviews. PKGen eta ildoen ebidentzia ateratzeko, bigarren mailako ebidentzia topatzeko intrafrakziozko irudi bidezko tratamendu gidatuari buruzko bilaketa bibliografiko bat egin zen (PKG, osasun-teknologiak ebaluatzeko txostenak, azterketa sistematikoak eta meta-analisia). Kontuan hartzeko irizpidea hau izan zen: agiriak tratamendu erradioterapikoari buruzkoak izatea, intrafrakziozko irudi gidatu bidezko diagnostikodunak, eta 2007az geroztik argitaraturik egotea, PKGen eta ildoen kasuan (5 urte zaharkitzapenez). PKGen kasuan AGREE II erabili zen kalitatea ebaluatzeko metodo gisa, eta banakako azterketen, azterketa sistematikoen eta meta-analisen kasuan, irakurketa kritikoko FLC softwarea. Bi ebaluatzailek ebaluatu zuten kalitatea, bakoitzak bere aldetik. Praktika klinikorako gomendioak egitea eta itzulketa.

Azterketa ekonomikoa: BAI (EZ) **Adituen iritzia:** (BAI) EZ

Emaitzak eta eztabaida

Hiru gailu daude intrafrakziozko irudi gidatuak egiteko; biren erabilera FDAk onartu du merkatu amerikarrerako (Calypso 4D eta AlignRT), eta bestearen erabilera, berriz, Europarako onartu da eta EE marka du (Ray-Pilot®). Ez zen aurkitu aztertu nahi zen gai honi buruzko azterketa sistematikorik edo osasun-teknologiaren ebaluazio-txostenik. Praktika Klinikoko Gida bat bakarrik aurkitu zen, National Guidelines Clearing Housen sartua eta American College of Radiologistek ekoitzia, eta National Comprehensive Cancer-en beste PKG bat (NCCN). Lokalizatutako ildoek, tokikoek nahiz nazionalak, ez dute itzulketarako beren gomendioen barruan teknika kontuan hartzen edo, gehienez ere, aztertzen eta ikertzen ari diren teknikak delakoaren barruan sartzen dute. Ez da lokalizatu azterketa primario kontrolaturik eta aleatorizaturik. 3 azterketa konparatibo, kontrolatu baina ez aleatorizatu lokalizatu dira, eta bi kasu-segida 30 paziente baino gehiagorekin. Lokalizatutako azterketek emaitza-aldagai subrogatuak erabiltzen

dituzte. Azterketa horien ondorioa da aldeak daudela lokalizazioen eta itu-bolumenen artean, baina tratamenduaren globalean ez dute alde nabarmenik topatzen. Azterketa prospektibo kontrolatuak eta aleatorizatuak egin beharko lirateke, plangintza interfrakzioa eta interfrakziozko irudi gidatua konparatzeko; horretarako, amaierako emaitzetarako morbi-hilkortasun eta bizi-kalitatearen gaineko aldagaiak erabili beharko lirateke. Teknika ez litzateke ohiko erabileran erabiltzekotzat jo behar, orain erabiltzen diren teknikekiko eraginkorrago dela frogatu arte.

Structured summary

Title: New IMRT techniques for moving targets. An analysis of their safety and efficacy.

Authors: Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L, Fuentes-Gutiérrez R.

Key words: IMRT, image-guided radiotherapy, safety and effectiveness.

Date: December 2013

Pages: 62

References: 54

Language: Spanish with a Spanish, Basque and English summary.

Introduction

If not adequately taken into consideration during the planning process, the movement of internal organs during radiotherapy has been shown to reduce the target tissue and, in some cases, increase the dose received by healthy tissues. Standard planning approaches, which use safety margins to manage tumour movement, are normally designed on the basis of the maximum amplitude of motion and are often too conservative. A similar coverage, and therefore a reduction in the dose received by healthy organs, should be achievable with planning that takes into account movement-adapted treatment, which considers the expected probability distribution of the target's average position and the uncertainty of its performance during treatment administration.

Although different techniques have been implemented in practice, there is currently a lack of clear recommendations and clinical practice and management guidelines based on robust evidence and which allow its use in standard practice as a first-line approach in specific indications and locations to be generalised.

Objectives

The specific objectives of this research project are as follows:

- To assess the safety, efficacy and therapeutic indications for intensity-modulated radiotherapy (IMRT) techniques for moving targets.

- To assess the clinical utility of new IMRT techniques for moving targets in the cancer treatment process and its effects on mean disease-free survival and the appearance of comorbidities associated with radiotherapy use in comparison with conventional techniques.

Methodology

A systematic literature review, including clinical practice guidelines (CPGs) and directives. The databases used were: Medline, EMBASE, NGC, DARE, NHS-EED, INAHTA, GuiaSalud and the Cochrane Database of Systematic Reviews. To extract the evidence from CPGs and directives, a literature search of secondary evidence (CPGs, health technology assessment reports, systematic reviews and meta-analyses) concerning intrafraction image-guided treatment was performed. The inclusion criteria were documents concerning radiotherapy treatment with intrafraction image-guided diagnosis published after 2007 in the case of CPGs and directives (5 years due to obsolescence). AGREE II was used to assess the quality of CPGs, whereas the FLC critical reading software was used for individual studies, systematic reviews and meta-analyses. Quality was assessed by two assessors independently. Drafting of clinical practice recommendations and reimbursement.

Economic analysis: YES **Experts Opinion:** NO

Results and discussion

There are currently three devices that allow intrafraction image guided radiography, two of these (Calypso 4D and AlignRT) have been approved by the FDA for the American market and one (RayPilot®) has received CE marking for use in Europe. No systematic reviews or health technology assessment reports concerning the subject of this study were found. A single clinical practice guideline included in the National Guidelines Clearing House and produced by the American College of Radiologists and a CPG from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) were found. The local and regional directives found did not include this technique amongst their reimbursement recommendations or included it as a technique under study and research. No primary controlled and randomised studies were found. Three comparative, controlled but non-randomised studies and two case series with more than 30 patients were found. The studies found use surrogate results variables. Said studies conclude that there are differences as regards the target site and volume, although no significant differences were found for the treatment as a whole. Prospective, controlled and randomised

studies which compare interfraction planning with respect to intrafraction image-guided radiography and use morbi-mortality and quality of life as final results variables should be performed. Until the differential efficacy of this technique with respect to currently used techniques is demonstrated, it should not be considered for standard use.

I. Introducción

El objetivo de la radioterapia es apuntar con precisión el tejido tumoral y administrar la dosis óptima de radiación prescrita afectando la menor cantidad de tejido adyacente sano posible. La posición del paciente y la planificación durante la radioterapia son fundamentales para lograr este objetivo. Los esquemas de entrada (es decir, imágenes de rayos X) eran una forma de guía de imagen utilizado en la década de 1950 para ayudar a los médicos a localizar con precisión el tumor y la posición de los pacientes durante el tratamiento (Hugh, 2011).

Un principio fundamental de la radioterapia es que el éxito del tratamiento se relaciona con la alineación óptima del campo de tratamiento para el volumen diana final. Este requisito es complicado por el hecho de que el tratamiento de Intensidad Modulada (IMRT) es más largo, en comparación con el convencional conformal de 3 dimensiones (3D-CRT), de modo que el individuo debe permanecer inmóvil durante un período de tiempo más largo. Varias estrategias de control para la fracción inter-e intra-fracción de movimiento han sido investigadas. Por ejemplo, para el cáncer de próstata, la planificación del tratamiento basado en imágenes de TAC estáticas no puede tener en cuenta los cambios en la ubicación de la próstata, debido al movimiento o a la actividad fisiológica. La inmovilización es una estrategia obvia de mantener la conformalidad, y una variedad de estrategias han sido investigadas para modificar la terapia para ajustarse a la diana, ya que cambia la posición de cualquiera entre (inter-fracción) o durante (intra-fracción) el tratamiento. Para el cáncer de próstata, entre otras técnicas se incluyen la ecografía trans-abdominal diaria (conocida como BAT - modo B de Adquisición Ecográfica y la fijación de objetivos) o el uso de implantes marcadores radio-opacos en la glándula prostática para mejorar el seguimiento y el acceso de la radioterapia a la próstata. Además, el TAC también se ha integrado en el pórtico de un acelerador lineal, lo que permite la adquisición de imagen TAC y la calidad de la reconstrucción en un corto período de tiempo con el individuo en la posición de tratamiento. Ambos de estos sistemas permiten inter-fracción de ajuste, basándose en la posición de la glándula prostática.

Hoy en día, el uso de la imagen radioterápica guiada por imágenes (IGRT) incorpora diversas tecnologías de la imagen (entre otras, la tomografía computarizada, los ultrasonidos, la RMN, el PET, SPECT,...) con un sistema de administración del tratamiento de radiación para lograr estos

mismos objetivos. Aunque la imagen de orientación puede ser utilizada entre los tratamientos de radiación (inter-fracción IGRT), un beneficio importante sobre las técnicas de localización anteriores (es decir, puerto-películas) es la capacidad de la IGRT para realizar un seguimiento del tumor en tiempo real durante el tratamiento (IGRT intra-fracción). Imágenes frecuentes durante el curso del tratamiento de radiación pueden permitir a los radioterapeutas revisar el plan de tratamiento y/o la aplicación del tratamiento más a menudo de lo que era posible con los métodos antiguos. Este tipo de procesos de formación de imágenes inciden en los cambios en la posición del tumor, la forma y el tamaño, cambios en la anatomía de un paciente que se producen naturalmente durante el curso del tratamiento, y el movimiento de órganos que se produce al respirar o ligeros movimientos por el paciente o a través de otros procesos biológicos en el mismo.

La IGRT es especialmente útil para el tratamiento de tumores en áreas del cuerpo que son propensas a movimiento, tal como los pulmones o la próstata. Hace más de 10 años atrás, los ultrasonidos transabdominales eran utilizados en la radioterapia del cáncer de próstata para ayudar a localizar la próstata, la vejiga y el recto. Un paciente con cáncer de próstata puede tener hoy semillas o marcadores fiduciales implantados alrededor del tejido tumoral. El uso de generadores de imágenes para la toma de radiografías simples puede ayudar a localizar semillas de oro o marcadores en los alrededores del tejido diana. Estas imágenes se comparan con la colocación en las imágenes de la planificación inicial y, si es necesario, el paciente puede ser trasladado a una posición más precisa para el tratamiento. Un enfoque más avanzado es el uso de transpondedores electromagnéticos implantados en la próstata para ayudar al seguimiento de la próstata en tiempo real. Las señales enviadas desde los transpondedores pueden ayudar a la alineación de la planificación para el paciente durante el tratamiento que permite una mejor administración del tratamiento exacto. Un enfoque menos invasivo de seguimiento del blanco dentro de la fracción es el uso de un vídeo en tres dimensiones (3D), con un sistema de formación de imágenes de superficie, que no requiere el uso de marcadores corporales.

1.1. La IMRT interfacción guiada por imagen versus la planificación previa

Los defensores de la radioterapia guiada por imagen en tiempo real intra-fracción argumentan que estas técnicas mejoran la precisión del tratamiento, reduciendo así la probabilidad de complicaciones inducidas por la radiación y, potencialmente, la mejora de la eficacia de la radioterapia (RT). Por lo

tanto, la validación de la utilidad clínica de la radioterapia guiada por imagen en tiempo real intrafracción requiere estudios que comparen esta tecnología frente a la planificación estándar de la radioterapia utilizando orientación inter-fracción. Hasta la fecha, los estudios publicados han sugerido resultados favorables con el uso de la orientación intrafracción en la definición diferencial del volumen diana, pero también han reconocido la necesidad de grandes ensayos controlados para aclarar el papel de la tecnología para facilitar la escalada de dosis más segura reduciendo al mismo tiempo los desafíos de órganos en movimiento y los efectos tóxicos para mejorar la prestación del volumen diana para varias localizaciones terapéuticas, como la próstata, el pulmón y la mama (Li, 2008; Noel, 2009; Santanam, 2008; Smith, 2009; Tanyi, 2010). Una búsqueda en la literatura identificó dos estudios adicionales que abordan el Sistema de Calypso, como un complemento a la radiación del cáncer de próstata. Estos dos estudios se centraron en las capacidades técnicas del aparato y no informaron los resultados clínicos (Kupelian, 2007; Willoughby, 2006). Kindblom publicó un estudio de factibilidad del dispositivo RayPilot en 10 pacientes con cáncer de próstata, pero no se informaron los resultados clínicos (Kindblom, 2009).

II. Objetivos

El objetivo general de esta investigación es evaluar la seguridad y efectividad de la IMRT para dianas en movimiento y su posible incorporación a la cartera de prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Los objetivos específicos de este proyecto de investigación son los siguientes:

- Valorar la seguridad, eficacia e indicaciones terapéuticas de las técnicas de Radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para dianas en movimiento.
- Valorar la utilidad clínica de las nuevas técnicas IMRT para dianas en movimiento en el proceso terapéutico del cáncer y sus resultados en la vida media libre de enfermedad y en la aparición de comorbilidades asociadas al empleo de las mismas, frente a técnicas convencionales.

III. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en diversas bases de datos electrónicas entre Enero de 2006 y Diciembre de 2012 (las estrategias en las bases individuales se pueden encontrar en el apartado anexos). Asimismo, se realizó una búsqueda manual de referencias relevantes. No se establecieron restricciones de lenguaje. Los criterios de búsqueda se elaboraron de manera que permitieran la identificación de todos aquellos estudios clínicos originales –ensayos clínicos y estudios controlados– que comparan la seguridad y efectividad de la IGRT intrafracción en pacientes que recibían radioterapia frente al tratamiento convencional.

Elaboración Pregunta PICO

Los estudios se seleccionaron según criterios predefinidos en base a su diseño (ensayos clínicos o estudios clínicos comparativos), población (estudios clínicos originales realizados en 30 o más sujetos sometidos a radioterapia, intervención (la IGRT intrafracción frente a la interfacción). Los datos de los estudios finalmente seleccionados se extrajeron y sintetizaron en las correspondientes tablas de evidencia (ver anexos). Siguiendo un esquema predeterminado, cada estudio ha sido analizado respecto a su calidad metodológica.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluirán estudios observacionales, prospectivos, controlados o no controlados, que incluyeran pacientes adultos (> de 18 años), que han sido sometidos a radioterapia y que dentro de la misma se hubiera utilizado IGRT intrafracción como método de imagen guiada en tiempo real.

Se incluirán solo aquellos estudios que al menos realizaron un análisis diferencial de volumen y/o posicionamiento (es decir, resultados subrogados).

En cuanto al tiempo de publicación, se incluirán estudios publicados a partir del año 2006 (fecha en la que se aprueban la tecnología para su comercialización), hasta diciembre de 2012. No se realizó restricciones por idioma.

En cuanto a las medidas de resultado utilizadas, se incluyeron estudios que midieran el volumen diferencial y posicionamiento, la toxicidad y aquellos que incluyeran medidas de resultados finales (morbilidad, mortalidad, calidad de vida,...) por la modificación del volumen diana.

Se incluirán también aquellos estudios que realicen un seguimiento post-utilización de la imagen guiada intra-fracción (Tabla 3.1). Se incluían estudios prospectivos sin comparación con más de 30 pacientes al menos.

Entre los criterios de exclusión, estudios que incluían pacientes sometidos a radioterapia únicamente con seguimiento de imagen interfacción. Estudios que solo midan las características de las técnicas, la estandarización de las mismas, la calidad y reproducibilidad de la imagen, estudios sin abstract, comentarios, etc. (Tabla 2).

Tabla 1. Criterios de inclusión

Estudios prospectivos u observacionales
Estudios retrospectivos
Revisiones sistemáticas
Revisiones narrativas
Ensayos clínicos o estudios clínicos

Tabla 2. Criterios de exclusión

Artículos duplicados o desfasados por estudios subsiguientes
Artículos de comentarios, editoriales
Estudios sin abstract
Estudios en animales

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: TRIP-DATABASE, National Guideline Clearinghouse, CRD-INAHTA, COCHRANE PLUS (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Pubmed vía PICO, PubMed/ Medline, OVID (Ovid medline® 2006 a semana 24 de Diciembre de 2012, EMBASE desde 2006 a 2012), Scopus y Best Practice. Además, se realizó una búsqueda en páginas web de sociedades científicas y organismos internacionales relacionados con temas de radiología y radioterapia. En todas las búsquedas realizadas en las distintas bases de datos se utilizaron las mismas palabras claves para aumentar la sensibilidad en la búsqueda.

Los títulos fueron seleccionados según criterios de inclusión por el título o el abstract, los cuales luego se revisaron exhaustivamente con el texto completo, para eliminar la duplicidad (ver tabla resumen 3).

Extracción de datos

Los participantes en el estudio son pacientes sometidos a radioterapia con seguimiento con imagen guiada en tiempo real intrafracción mayores de 18 años, de cualquier sexo; la intervención analizada fue la seguridad y efectividad de la imagen guiada intrafracción frente a la interfracción (en términos de resultados finales: morbi-mortalidad; seguridad/toxicidad aguda y medio plazo; calidad de vida).

Los estudios seleccionados para la revisión se han sintetizado en varias tablas resumen donde se toma en cuenta los siguientes datos:

- Autor/año publicación
- Origen del estudio
- Diseño
- Criterios de inclusión
- Tamaño muestral

Medida resultados de la intervención:

- Volumen diferencial o posicionamiento diferencial
- Resultados de morbi-mortalidad, calidad de vida o toxicidad (seguridad)

Análisis de la calidad de los estudios

El análisis de la calidad científica se ha realizado siguiendo las recomendaciones propuestas por la ACR (tabla 1). La calidad metodológica se evaluó con los criterios propuestos por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (fichas de lectura crítica. <http://www.lecturacritica.com>) y las recomendaciones propuestas por el Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>). Se incluyeron estudios con un nivel de calidad de evidencia hasta IV, siempre que tuvieran un número mayor de pacientes de 30.

III.1. Análisis de la fiabilidad diagnóstica

La fiabilidad diagnóstica se estudió mediante la búsqueda de estudios de pruebas diagnósticas comparando los volúmenes diana, el posicionamiento y la alineación tridimensional comparada en los tres ejes. (detalles de la búsqueda pueden encontrarse en los anexos).

III.2. Análisis de la eficacia clínica

Para estudiar la eficacia clínica se realizó una búsqueda de estudios comparativos preferiblemente controlados y aleatorizados. Se incluyeron estudios en el análisis de calidad IV pero que incluyeran al menos 30 pacientes en el seguimiento y que el seguimiento fuera prospectivo.

III.3. Análisis de las directrices internacionales

Para el estudio de las directrices internacionales se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas y narrativas, bases de datos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, bases de datos de organismos reguladores (FDA;CE; PBAC), bases de datos de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica. Páginas web de asociaciones y sociedades científicas como AERO, ESTRO, ASTRO y ACR. Páginas web de proveedores de servicios como Blue Cross Blue Shield o organismos que establecen directrices a proveedores de servicios NICE o IQWiG.

Tabla 3. Revisión de la literatura publicada entre el 1 de enero de 2006 hasta el 10 de diciembre de 2012

Tipo de publicación	Número de artículos o informes recuperados	Referencias
Informes de evaluación y revisiones sistemáticas	0	
Análisis de coste-efectividad	1	
Ensayos Clínicos controlados y aleatorizados	0	
Estudios comparativos controlados no aleatorizados	3	
Calypso 4D Localization (obese versus nonobese patients)	1	
Calypso 4D Localization plus cone-beam computed tomography versus Calypso 4D Localization with orthogonal kV imaging	1	
Calypso 4D Localization (supine versus prone position)	1	
Series de casos	20	
AlignRT	1	
Calypso 4D Localization	15	
Cone beam computed tomography scan	1	
Micropos 4DRT system (ahora RayPilot)	1	
Sistema de radioterapia real-time tracking (no especificado el sistema)	1	
Imágenes estereoscópicas de rayos X (CyberKnife)	1	
Chart review	1	
Revisiones narrativas	10	

IV. Resultados

IV.1. Análisis de la fiabilidad diagnóstica de la IMRT guiada por imagen intrafracción

Se localizaron 3 estudios comparativos del seguimiento del volumen diana mediante imagen intrafracción IGRT. Los tres estudios (Butler *et al.* 2012; Foster *et al.* 2012; Shah *et al.* 2011) correspondían a la localización anatómica de próstata, igualmente los tres estudios empleaban el sistema **Calypso 4D** (ver directrices y regulaciones). Los tres estudios eran considerados de calidad media-baja (siguiendo los criterios FLC Osteba <http://www.lecturacritica.com/es/>).

IV.1.1. Estudios comparativos controlados no aleatorizados

El estudio de **Butler *et al.* 2012** comparaba el volumen diferencial en pacientes obesos y no obesos. Tras la localización adecuada de los pacientes utilizando transpondedores de radiofrecuencia implantados, los desplazamientos intrafraccionales en los tres ejes supusieron un menor desplazamiento en los pacientes obesos frente a los no obesos.

El estudio de **Foster *et al.* 2012** comparaba diferentes tipos de técnicas Calypso 4D más CBCT (Tomografía computerizada de haz en cono frente al Calypso 4D con imagen ortogonal kV. La localización de próstata utilizando transpondedores electromagnéticos concuerda bien con la técnica radiográfica convencional. La localización CBCT produce una mayor incertidumbre sobre el volumen diana en márgenes de 3mm.

El estudio de **Shah *et al.* 2011** comparaba dos tipos de posicionamientos supino frente a prono. Mediante el tratamiento guiado por imagen intrafracción se pueden estudiar los volúmenes diana en dichos posicionamientos. Las conclusiones del estudio determinan que la posición prona parece ofrecer ventajas frente a la supina en la determinación del volumen diana, teniendo en cuenta que el movimiento respiratorio se contabiliza durante el tratamiento.

IV.1.2. Series de casos

Un estudio de series de casos con más de 35 pacientes con cáncer de próstata (**Kupelian et al. 2007**) con el mismo sistema Calypso 4D concluye que la eficiencia y la localización objetiva para posicionar el volumen diana durante la radioterapia parece ser mayor utilizando el sistema de seguimiento por imagen intrafracción, mostrando unos desplazamientos intrafracción mayores a 3mm entre 3 y 87%. La extensión y la frecuencia del movimiento prostático puede ser monitorizado y empleado en la gestión del movimiento y el volumen diana. Sin embargo, no establecen cómo.

Otro estudio de Li *et al.* 2008 establece que la reducción de los márgenes de radiación podría ser posible (lo cual mejoraría la toxicidad en órganos subyacentes), sin embargo, esto requeriría una realineación intrafracción.

IV.2. Análisis de la eficacia clínica

De los estudios localizados que analizan la diferencia diagnóstica más arriba mencionada, ninguno de ellos realiza un seguimiento que permita establecer conclusiones directas sobre la eficacia clínica.

El estudio de **Foster et al. 2012** concluye que la diferencia observada mediante los dos métodos no es clínicamente significativa. Otro estudio de **Butler et al. 2012** si bien define diferencias entre los pacientes obesos y no obesos, sin embargo, tampoco llegan a conclusiones de significación. Finalmente, el propio estudio de **Shah et al. 2011** concluye que la toxicidad aguda y a largo plazo y, por tanto, las consecuencias en resultados en los pacientes permanecen sin ser aclaradas y debieran ser reevaluadas.

IV.3. Análisis de las directrices y regulaciones internacionales

IV.3.1. Regulaciones y aprobaciones de comercialización

Hay dos regulaciones reconocidas a nivel mundial, la regulación FDA para el mercado americano y el mercado CE para el mercado europeo.

La aprobación 510 (k) de la FDA pretende demostrar que un dispositivo es «sustancialmente equivalente» a un dispositivo previo o preexistente (que ha sido aprobado por la FDA o comercializados antes de 1976). El 510 (k) remitente compara y contrasta los dispositivos previos y posteriores, y

analiza las diferencias entre ellos, que deben ser aceptables para su comercialización. Los datos en humanos no se requieren, generalmente, para la sumisión de un 510 (k). Esta decisión se toma a discreción de la FDA. La FDA no «aprueba» 510 (k) en base a las presentaciones.

En julio de 2006, el sistema de localización **Calypso® 4D** (Calypso® Medical Technologies, Inc, Seattle, WA, EE.UU.) recibió la aprobación para la comercialización en EE.UU de la Food and Drug Administration (FDA) de 510 (k). Este sistema utiliza ondas de radiofrecuencia (no radiación ionizante) y se conoce como el GPS para el cuerpo. La información de ubicación sobre el objetivo (tumor) se emiten desde transpondedores Beacon® electromagnéticos que se implantan en un procedimiento ambulatorio. El Sistema de Calypso® proporciona, en tiempo real, la posición de datos de destino ya que el sistema se bloquea en la señal durante la instalación y permite el seguimiento de forma continua durante todo el tratamiento. El sistema está destinado para el uso siguiente:

El sistema de localización Calypso® 4D está destinado para uso como coadyuvante en la planificación del tratamiento y la terapia de radiación de un acelerador lineal, para alinear y controlar la posición relativa para el isocentro del paciente. El Sistema Calypso ofrece localización exacta, precisa y continua de un isocentro de tratamiento mediante el uso de dos o más transpondedores Beacon®. Los transpondedores Beacon están indicados para la implantación permanente en la próstata.

Otro sistema utilizado para la IGRT intra-fracción es un vídeo de un sistema basado en imágenes 3D de superficie, el **AlignRT**. Este sistema recibió la aprobación para su comercialización en los EE.UU. de la FDA 510 (k) en 2006 y se puede utilizar para la imagen de la superficie de la piel de un paciente en 3D antes del tratamiento y durante la radioterapia. AlignRT no requiere el uso de marcadores del cuerpo y no produce ninguna radiación durante el proceso de formación de imágenes. Las indicaciones para el uso incluyen las siguientes:

El sistema AlignRT se utiliza para posicionar los pacientes sometidos a radioterapia de haz externo. Antes de cada sesión de tratamiento del paciente está registrado en la posición que mejor reproduce la posición del paciente durante la simulación de tratamiento. El sistema también puede controlar la posición del paciente durante el tratamiento, de manera que los movimientos de la posición óptima pueden ser detectados. Los datos de contorno del paciente pueden ser extraídos y exportados a partir de los datos adquiridos para fines de planificación de tratamiento por profesionales de la radioterapia.

El **RayPilot**[®] (Micropos Medical, Gothenburg, Suecia), es un sistema similar al sistema de localización Calypso 4D, en la actualidad no está autorizado su uso para su comercialización por la FDA, pero recibió el marcado CE en febrero de 2009. Para obtener información de la FDA sobre el Sistema Calypso[®] y AlignRT, se puede ir a los anéxos del presente documento donde se explicita la estrategia de búsqueda.

IV.3.2. Guías y Directrices

Se identificó una guía correspondiente al **American College of Radiology (ACR)** sobre el uso de la planificación del tratamiento de radiación externa para el cáncer de próstata clínicamente localizado. En 2011, el ACR estableció sobre el uso de transpondedores electromagnéticos:

Nuevos transpondedores de radiofrecuencia pueden localizar la próstata de una manera similar a los marcadores de oro, pero sin dosis adicional de radiación para el paciente. Estos transpondedores también se pueden seguir en tiempo real durante una sesión de tratamiento, permitiendo una intervención inmediata si la próstata se mueve fuera del campo de radiación. Una ventaja única de este método es la corrección de error intrafracción con la posible reducción del margen PTV a 3 mm. Algunas de las limitaciones de los transpondedores de radiofrecuencia incluyen la dificultad subsiguiente de seguimiento con la RM post-tratamiento de próstata y el desplazamiento mínimo de los transpondedores durante la adquisición de la propia resonancia magnética. Además, existen otras limitaciones, tales como su empleo en pacientes con marcapasos y en pacientes muy obesos.

Se identificó una directriz de Blue Cross Blue Shield sobre la decisión para la incorporación en cartera de prestaciones de la aseguradora y tras el informe y el análisis se concluía:

La imagen guiada en tiempo real intrafracción para la definición del volumen diana durante la terapia de radiación para ajustar las dosis de radiación o controlar el movimiento del objetivo durante las sesiones individuales de tratamiento de radioterapia se considera de investigación y no es médicamente necesaria.

Igualmente se localizó una Guía de la **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**[®] Guías de Práctica Clínica[™] para el estado del cáncer de próstata que establece que:

«La precisión del tratamiento debe ser mejorada por la atención a la localización de próstata diariamente con técnicas como la radioterapia

guiada por imágenes (IGRT) utilizando la tomografía computarizada (CT), ultrasonidos con semillas implantadas, orientación / seguimiento electromagnético, o un globo endorrectal para mejorar las tasas de curación oncológica y reducir los efectos secundarios».

Esta directriz NCCN concretamente para el cáncer de próstata dice que:

«La IGRT se requiere para dosis mayores que o iguales a 78 Gy». La guía NCCN para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) se refiere a las estrategias diarias IGRT de control de movimiento y se recomienda para asegurar la entrega precisa cuando se utiliza la terapia conformal o técnicas altamente complejas de gestión del movimiento y se debe exigir para la dosis intensificada o terapia hipofraccionada (NCCN, 2012)».

Esta última guía establece sus recomendaciones sobre la base del consenso y la metodología empleada no cumple los criterios de mínimos del instrumento AGREE II (<http://www.agreetrust.org>).

V. Discusión

La presente revisión sistemática e informe de evaluación de tecnologías sanitarias pretende cubrir el análisis de la IGRT imagen guiada intrafracción frente a la imagen y planificación interfacción en el tratamiento de radioterapia. Una de las cuestiones claves en el tratamiento radioterápico es el aseguramiento de la calidad (Cantero *et al.* 2008), la clara definición del volumen diana y sus bordes y la toxicidad de los órganos adyacentes, especialmente en aquellas localizaciones en la que la afectación de los órganos adyacentes puede incrementar sustancialmente la morbilidad y/o mortalidad de los pacientes. En este sentido, muchos son los abordajes que han tratado de establecer con mayor fiabilidad y calidad el volumen diana especialmente en dianas en movimiento o sujetas al movimiento de otras estructuras o del propio paciente. El reposicionamiento diario interfacción, la utilización de estructuras de sujeción que minimicen el movimiento como phantoms o el empleo de posiciones que igualmente minimicen el movimiento.

Los propios aparatos de tratamiento (aceleradores lineares) han incrementado igualmente su fiabilidad y la capacidad de adaptarse a los volúmenes diana mediante el incremento del número de láminas y la subsecuente adaptación conformacional a dichos volúmenes (3D-CRT), o la más reciente posibilidad de modulación de la intensidad (IMRT) que acoplada a la mejora de la conformación ha reducido considerablemente la posibilidad de afección de otros órganos adyacentes.

La inclusión de los controles y la reconfiguración de las planificaciones interfacciones ha incrementado el tiempo de máquina y de profesional reduciendo en algunos casos la capacidad de tratamiento de las mismas o el número de pacientes semana/año que pueden ser tratados con el mismo aparato. La instalación de elementos de imagen guiada en los arcos de los aparatos de tratamiento junto con la automatización en las adquisiciones de imagen y la replanificación, recálculo de los volúmenes de tratamiento pueden paliar de manera significativa estas mermas en la capacidad de los aparatos para poder tratar a un volumen similar de pacientes, sin reducir o incluso aumentando la calidad, seguridad y resultados finales en los pacientes.

Evidencia existente

La evidencia recuperada, si bien muestra que la utilización de la imagen guiada intrafracción puede incrementar la fiabilidad en la definición de los volúmenes diana especialmente en dianas en movimiento o sometidas al movimiento por otros órganos o movimientos propios como la respiración, no indica que tenga esta diferencia observada significación clínica. Los mismos autores de las revisiones narrativas recuperadas o de las directrices (Blue Cross Blue Shield, 2012) refieren que es necesario estudios que corroboren la evidencia recuperada que estimen las variables de resultado finales y que comparen en términos de resultados finales en pacientes las diferencias de posicionamiento o de volumen identificadas mediante la implementación de las nuevas tecnologías antedichas y circunscriben la tecnología al plano de investigación. Por otro lado, es de reseñar que la autorización de los equipos ya ha sido, al menos en dos de los casos en periodos superiores de 5 años, suficientes para extraer conclusiones que determinaran la implementación de la tecnología en la práctica habitual.

Únicamente se han recuperado 2 guías de práctica que abordan la IGRT (NCCR y ACR) intrafracción, ambas han sido calificadas como de baja calidad y las recomendaciones referidas a la misma están descritas como recomendaciones de consenso. Se ha encontrado un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre el tratamiento del cáncer de próstata (Stanley *et al.* 2010) que tangencialmente describe el empleo de la imagen guiada intrafracción con el consiguiente tratamiento de IMRT, sin embargo no se encuentra como tal en las recomendaciones del mencionado informe.

Los tres estudios comparativos controlados, pero no aleatorizados (Butler *et al.* 2012; Foster *et al.* 2012; Shah *et al.* 2011), elevan las mismas recomendaciones, se necesitan estudios que evalúen la toxicidad aguda y a largo plazo, así como las consecuencias de la misma en la morbi-mortalidad y el pronóstico de los pacientes tratados mediante IMRT. Por un lado, la propia guía ACR establece limitaciones al uso de esta tecnología como la dificultad para seguir el tratamiento con resonancia magnética por la afección a los transpondedores y, por otro lado, la imposibilidad de su empleo o dificultad de uso en pacientes seleccionados tales como: pacientes muy obesos o pacientes que cuentan con marcapasos implantados.

Consecuencias organizativas o económicas

Únicamente un estudio económico de baja calidad estudia las consecuencias económicas del empleo de estas tecnologías (Quigley *et al.* 2009). Este estudio emplea modelos de Markov y la aproximación de coste-utilidad para

determinar que la utilización de la tecnología se encuentra por debajo del umbral de 50.000 \$ por AVAC, lo que supondría que sería aceptable desde el punto de vista económico su implementación en los sistemas sanitarios. Sin embargo, los datos incluidos en el análisis se basan en estudios prospectivos no comparativos, ni aleatorizados, las variables utilizadas para medir resultados son subrogadas lo que limita las conclusiones del estudio.

Igualmente, no se consideran a nivel de análisis organizativo las consecuencias de la implementación de tecnologías más complejas que requieran un mayor empleo de tiempo de máquina o de profesional limitando, por tanto, el número de tratamientos. Aunque la amortización de las máquinas de tratamiento constituyen la mayor parte del coste de los tratamientos de radioterapia, la posibilidad de incrementar el número de tratamientos por tiempo, reduce dicho coste. Debieran establecerse estudios de análisis organizativo y de costes que incluyeran todo este tipo de circunstancias que influyen el coste final del tratamiento y en la definición de los costes por AVAC. Debieran establecerse estos análisis sobre la base de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluyeran variables de resultados finales de interés y no resultados intermedios.

VI. Conclusiones y Recomendaciones

- Los estudios, en general, muestran resultados no centrados en variables de interés desde el punto de vista del sistema sanitario o de los pacientes sino variables consideradas como subrogadas o variables intermedias sobre la localización diferencial o el volumen diferencial de radiación.
- Las directrices emanadas de los diferentes organismos consultados no aportan evidencia de calidad que soporten la incorporación de la tecnología al paquete de prestaciones de los sistemas sanitarios de manera generalizada o generalizable.
- Los organismos consultados con informes de calidad circunscriben a la tecnología al plano de la investigación aplicada.
- Se deben establecer estudios prospectivos controlados en diferentes localizaciones anatómicas, especialmente en aquellas susceptibles de mayor variabilidad en los volúmenes diana debidas a procesos biológicos o de movimiento corporal, que contengan variables de resultados finales como morbilidad, mortalidad, calidad de vida, pronosis de manera comparativa frente a las técnicas convencionales de imagen guiada interfacciones.

VII. Referencias

1. Abdel-Wahab M, Mahmoud O, Merrick G, Hsu IC, Arterbery VE, Ciezki JP *et al.* ACR Appropriateness Criteria® external beam radiation therapy treatment planning for clinically localized prostate cancer. *J Am Coll Radiol.* 2012 Apr; 9(4):233-8.
2. Balter JM, Kessler ML. Imaging and alignment for image-guided radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 10; 25(8):931-937. PubMed 17350941 [PMID]
3. Berglund RK, Zaytoun O, Thousand R, Stephan, K, Tendulkar R, Klein EA *et al.* Early infectious complications with transponder placement for external beam radiation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Sep; 110(6):834-839. PubMed 22925704 [PMID]
4. Bittner N, Butler WM, Reed JL, Murray BC, Kurko BS, Wallner KE *et al.* Electromagnetic tracking of intrafraction prostate displacement in patients externally immobilized in the prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jun 1; 77(2):490-495. PubMed 19775826 [PMID]
5. Butler WM, Morris MN, Merrick GS, Kurko BS, Murray BC. Effect of body mass index on intrafraction prostate displacement monitored by real-time electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Oct 1;84(2):e173-e179. PubMed 22857886 [PMID]
6. Canter D, Greenberg RE, Horwitz EM, Kutikov A, Li J, Long C *et al.* Implantation of electromagnetic transponders following radical prostatectomy for delivery of IMRT. *Can J Urol.* 2010 Oct; 17(5):5365-5369. PubMed 20974028 [PMID]
7. Canter D, Kutikov A, Horwitz EM, Greenberg RE. Transrectal implantation of electromagnetic transponders following radical prostatectomy for delivery of IMRT. *Can J Urol.* 2011 Aug; 18(4):5844-5848. PubMed 21854719 [PMID]
8. Cantero D, Gutiérrez-Ibarluzea I, Arcelay A, Boveda E, Celeiro J, García MA, López JL, Roselló J, Bilbao P. Control de calidad

en radioterapia de intensidad modulada. Proyecto FIS. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2008. Informe nº Osteba D-08-04. http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d_08_04_contrcali_radio.pdf

9. Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k). Calypso System. Varian Medical Systems. [decision date 2012 Dec]. Nota: No hay documento resumen.
10. Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k). Calypso 4D Localization System. Calypso Medical Technologies, Inc. [decision date 2006 Jul 28]. Localizado el resumen.
11. Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k). Alignrt. Vistion RT Limited. [decision date 2006 Jan 6]. Localizado el resumen.
12. ECRI Institute. Image-Guided Radiation Therapy (Overview). [Emerging Technology Evidence Report]. 2011. ECRI Institute.
13. Fichas de Lectura Crítica Osteba. <http://www.lecturacritica.com/es/>
14. Foster RD, Pistenmaa DA, Solberg TD. A comparison of radiographic techniques and electromagnetic transponders for localization of the prostate. *Radiat Oncol.* 2012 Jun 21; 7:101. PubMed 22720845 [PMID]
15. Gottlieb KL, Hansen CR, Hansen O, Westberg J, Brink C. Investigation of respiration induced intra- and inter-fractional tumour motion using a standard Cone Beam CT. *Acta Oncol.* 2010 Oct; 49(7):1192-1198. PubMed 20831512 [PMID]
16. Gu C, Li R, Jiang SB, Li C. A multi-radar wireless system for respiratory gating and accurate tumor tracking in lung cancer radiotherapy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011; 2011:417-420. PubMed 22254337 [PMID]
17. Hugh JE. Coding for IGRT. *Advance for Imaging & Radiation Oncology.* [posted 2011 Sep 2]
18. Kindblom J, Ekelund-Olvenmark AM, Syren H, Iustin R, Braide K, Frank-Lissbrant I *et al.* High precision transponder localization using a novel electromagnetic positioning system in patients with localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009 Mar; 90(3):307-311. PubMed 18952311 [PMID]

19. King BL, Butler WM, Merrick GS, Kurko BS, Reed JL, Murray BC, Wallner, KE. Electromagnetic transponders indicate prostate size increase followed by decrease during the course of external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Apr 1;79(5):1350-1357. PubMed 20605348 [PMID]
20. Klayton T, Price R, Buyyounouski MK, Sobczak M, Greenberg R, Li J *et al.* Prostate bed motion during intensity-modulated radiotherapy treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Sep 1;84(1):130-136. PubMed 22330987 [PMID]
21. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A, Djemil T, Weinstein G, Jani S *et al.* Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 15; 67(4):1088-1098. PubMed 17187940 [PMID]
22. Kwok Y, Yovino S. Update on radiation-based therapies for prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(3):257-262. PubMed 20186058 [PMID]
23. Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, Santhanam A, Cunningham A, Levine L *et al.* Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 15; 71(4):1084-1090. PubMed 18280057 [PMID]
24. Li HS, Chetty IJ, Enke CA, Foster RD, Willoughby TR, Kupelian PA *et al.* Dosimetric consequences of intrafraction prostate motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 1; 71(3):801-812. PubMed 18234439 [PMID]
25. Liu W, Luxton G, Xing L. A failure detection strategy for intrafraction prostate motion monitoring with on-board imagers for fixed-gantry IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov 1; 78(3):904-911. PubMed 20579818 [PMID]
26. Low D. 4D imaging and 4D radiation therapy: a New Era of therapy design and delivery. *Front Radiat Ther Oncol.* 2011; 43:99-117. PubMed 21625150 [PMID]
27. National Cancer Institute (NCI) Radiation Therapy Oncology Group. Image-Guided Radiation Therapy in Treating Patients with Primary Soft Tissue Sarcoma of the Shoulder, Arm, Hip, or Leg. NLM Identifier: NCT00589121. Last updated on September

- 24, 2010. Available at: http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=582196&version=healthprofessional#ContactInfo_CDR0000582196. Accessed on October 14, 2012.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ 2011 National Comprehensive Cancer Network, Inc. For additional information: <http://www.nccn.org/index.asp>. Accessed on October 14, 2012. Non-Small Cell Lung Cancer (V.3.2012). Revised April 11, 2012. Prostate Cancer (V.3.2012). Revised April 12, 2012.
 29. Noel C, Parikh PJ, Roy M, Kupelian P, Mahadevan A, Weinstein G *et al*. Prediction of intrafraction prostate motion: accuracy of pre and post treatment imaging and intermittent imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1; 73(3):692-698.
 30. Olsen JR, Noel CE, Baker K, Santanam L, Michalski JM, Parikh PJ. Practical method of adaptive radiotherapy for prostate cancer using real-time electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1; 82(5):1903-1911. PubMed 21470786 [PMID]
 31. Peng JL, Kahler D, Li JG, Samant S, Yan G, Amdur R *et al*. Characterization of a real-time surface image-guided stereotactic positioning system. *Med Phys*. 2010 Oct; 37(10):5421-5433. PubMed 21089778 [PMID]
 32. Quigley MM, Mate TP, Sylvester JE. Prostate tumor alignment and continuous, real-time adaptive radiation therapy using electromagnetic fiducials: clinical and cost-utility analyses. *Urol Oncol*. 2009 Sep-Oct; 27(5):473-482. PubMed 18625565 [PMID]
 33. RadiologyInfo.com. (Radiology Society of North America [RSNA]/ American College of Radiology [ACR]). Image-guided radiation therapy. [reviewed 2012 May 5]
 34. Rajendran RR, Plastaras JP, Mick R, McMichael Kohler D, Kassae A, Vapiwala N. Daily isocenter correction with electromagnetic-based localization improves target coverage and rectal sparing during prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15; 76(4):1092-1099. PubMed 19625136 [PMID]
 35. Santanam L, Malinowki K, Hubenschmidt J, Dimmer S, Mayse ML, Bradley J *et al*. Fiducial-based translational localization accuracy of electromagnetic tracking system and on-board kilovoltage imaging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 1; 70(3):892-899.

36. Schlegel, W. If you can't see it, you can miss it: the role of biomedical imaging in radiation oncology. *Radiat Prot Dosimetry*. 2010 Apr-May; 139(1-3):321-326. PubMed 20223847 [PMID] INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 51.
37. Shah AP, Kupelian PA, Willoughby TR, Meeks SL. Expanding the use of real-time electromagnetic tracking in radiation oncology. *J Appl Clin Med Phys*. 2011 Nov 15; 12(4):3590. PubMed 22089017 [PMID]
38. Shah AP, Kupelian PA, Willoughby TR, Langen KM, Meeks SL.. An evaluation of intrafraction motion of the prostate in the prone and supine positions using electromagnetic tracking. *Radiother Oncol*. 2011 Apr; 99(1):37-43. PubMed 21458092 [PMID]
39. Shimizu S, Osaka Y, Shinohara N, Sazawa A, Nishioka K, Suzuki R *et al*. Use of implanted markers and interportal adjustment with real-time tracking radiotherapy system to reduce intrafraction prostate motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15; 81(4):e393-e399. PubMed 21658857 [PMID]
40. Shinohara ET, Kassae A, Mitra N, Vapiwala N, Plastaras JP, Drebin J *et al*. Feasibility of electromagnetic transponder use to monitor inter- and intrafractional motion in locally advanced pancreatic cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1; 83(2):566-573. PubMed 22099029 [PMID]
41. Smith RL, Lechleiter K, Malinowski K, Shepard DM, Housley DJ, Afghan M *et al*. Evaluation of linear accelerator gating with real-time electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1; 74(3):920-927.
42. Stanley I, Dvorak T, Yu WW, Patel K, Obadan N, Chung M *et al*. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Comparative Evaluation of Radiation Treatments for Clinically Localized Prostate: An update. Rockville (MD): AHRQ Assessment Report. 2010 August. Project ID CANT1209. Available at: <http://www.cms.gov/coveragegeninfo/downloads/id69ta.pdf>. Accessed on October 14, 2012.
43. Su Z, Zhang L, Murphy M, Williamson J. Analysis of prostate patient setup and tracking data: potential intervention strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1; 81(3):880-887. PubMed 20934274 [PMID]

44. Tanyi JA1, He T, Summers PA, Mburu RG, Kato CM, Rhodes SM *et al.* Assessment of planning target volume margins for intensity-modulated radiotherapy of the prostate gland: role of daily inter- and intrafraction motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Dec 1; 78(5):1579-1585. PubMed 20472357 [PMID]
45. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Overview of Device Regulation. Last updated August 13, 2009. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/default.htm#510k> . Accessed on October 14, 2012.
46. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k) Premarket Notification Database. Calypso® 4D Localization System. Summary of Safety and Effectiveness. No. K060906. July 28, 2006. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/K060906.pdf . Accessed on October 14, 2012.
47. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k) Premarket Notification Database. Calypso® V 4D Localization System. Summary of Safety and Effectiveness. No.K080726. May 14, 2008. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/K080726.pdf . Accessed on October 14, 2012.
48. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k) Premarket Notification Database. AlignRT® Radiotherapy Positioning System. Summary of Safety and Effectiveness. No. K052682. January 6, 2006. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/K052682.pdf . Accessed on October 14, 2012.
49. Verellen D, Depuydt T, Gevaert T, Linthout N, Tournel K, Duchateau M *et al.* Gating and tracking, 4D in thoracic tumours. *Cancer Radiother.* 2010 Oct;14(6-7):446-454. PubMed 20673737 [PMID]
50. Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J, Shinohara K, Aubin M, Roach M 3rd *et al.* Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jun 1; 65(2):528-534. PubMed 16690435 [PMID]
51. Wooten HO, Klein EE, Gokhroo G, Santanam L. A monthly quality assurance procedure for 3D surface imaging. *J Appl Clin Med Phys.* 2011 Dec 21; 12(1):3338. PubMed 21330981 [PMID]

52. Wu J, Ruan D, Cho B, Sawant A, Petersen J, Newell LJ *et al.* Electromagnetic detection and real-time DMLC adaptation to target rotation during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1; 82(3):e545-e553. PubMed 22014957 [PMID]
53. Xie Y, Djajaputra D, King CR, Hossain S, Ma L, Xing L. Intra-fractional motion of the prostate during hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Sep 1; 72(1):236-246. PubMed 18722274 [PMID]
54. Zhu X1, Bourland JD, Yuan Y, Zhuang T, O'Daniel J, Thongphiew D *et al.* Tradeoffs of integrating real-time tracking into IGRT for prostate cancer treatment. *Phys Med Biol.* 2009 Sep 7; 54(17):N393-N401. PubMed 19661570 [PMID]

VIII. Anexos

Anexo VIII. 1. Estrategia de Búsqueda

1. **PubMed [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine. [searched 2006 Jan 1 through 2012 Dec 10]. Available from: <http://www.pubmed.gov>**

Estrategia de búsqueda:

S1 real-time tracking[tiab] OR intra-fraction[tiab] OR intra-fraction* OR track[ti] OR tracking[ti] OR track*[ti]

S2 radiotherapy, image-guided[mh] OR image guided radiotherapy[tiab] OR IGRT[tiab] OR radiotherapy[tiab]

S3 calypso[tiab] OR raypilot[tiab] OR micropos[tiab] OR alignrt[tiab]

S4 (S1 AND S2) OR S3

Resultados:

36 artículos incluidos en la bibliografía.

2. **Cochrane Library [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons. [searched 2007 Jan 1 through 2012 Dec 10]. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>. Subscription required.**

Estrategia de búsqueda:

S1 real-time tracking OR intra-fraction* OR track*

S2 image guided radiotherapy OR IGRT

S3 calypso OR raypilot OR micropos OR alignrt

S4 (S1 AND S2) OR S3

Resultados:

0 resultados.

3. **National Guideline Clearinghouse (NGC) [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services. [searched 2007 Jan 1 through 2012 Dec 10]. Available from <http://www.guideline.gov>**

Search Strategy:

(«track*» OR «intra-fraction*» OR real-time OR «real time») AND (radiotherapy OR «radiother*» OR radiation)

Results:

Se identificó una única GPC de calidad:

American College of Radiology. Abdel-Wahab M, Mahmoud O, Merrick G, Hsu IC, Arterbery VE, Ciezki JP, Frank SJ, Mohler JL, Moran BJ, Rosenthal SA, Rossi CJ Jr, Yamada Y, Expert Panel on Radiation Oncology-Prostate. ACR Appropriateness Criteria® external beam radiation therapy treatment planning for clinically localized prostate cancer. 2011.

4. **Healthcare Standards (HCS) database [Internet]. Plymouth Meeting (PA): ECRI Institute. [searched 2007 Jan 1 through 2012 Dec 10]. Available from: <http://hcs.ecri.org/>. Se requiere suscripción.**

Estrategia de búsqueda:

(«track*» OR «intra-fraction*» OR real-time OR «real time») AND (radiotherapy OR «radiother*» OR radiation)

Resultados:

O resultados identificados.

5. **U.S. Food and Drug Administration (FDA) website [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services. [searched 2012 Dec 10]. Available from: <http://www.fda.gov>**

Para localizar información sobre dispositivos o fabricantes, se realizó una búsqueda en el Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k) database o en el Premarket Approval (PMA) database por producto y/o compañía manufacturadora.

Estrategia de Búsqueda:

Producto o código IYE (accelerator, linear, medical)

Resultados:

Los aceleradores lineales están categorizados bajo el código de producto listado más abajo, en cualquier caso, no todos los dispositivos listados bajo este código de producto utilizan imagen guiada intra-fracción. Los documentos 510(k) para los sistemas Calypso y Alignrt mencionados previamente en este documento aparecen más abajo como ejemplos de sistemas empleados para la imagen guiada real intra-fracción.

- Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k). Calypso System. Varian Medical Systems. [decision date 2012 Dec]. Nota: No hay documento resumen.
- Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k). Calypso 4D Localization System. Calypso Medical Technologies, Inc. [decision date 2006 Jul 28]. Localizado el resumen
- Center for Devices and Radiological Health (CDRH) 510(k). Alignrt. Vistion RT Limited. [decision date 2006 Jan 6]. Localizado el resumen.

6. **Health Devices Alerts (HDA) database [Internet]. Plymouth Meeting (PA): ECRI Institute. [searched 2007 Jan 1 through 2012 Dec 10]. Available from: <http://members2.ecri.org/Components/Alerts/Pages/login.aspx?Page=ALERTSEARCH>. Subscription required.**

Estrategia de búsqueda:

calypso OR raypilot OR micropos OR alignrt; («track*» OR «intra-fraction*» OR real-time OR «real time») AND (radiotherapy OR «radiother*» OR radiation)

7. **Medicare Coverage Database [Internet]. Baltimore (MD): Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). [searched 2012 Dec 10]. Available from: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search/advanced-search.aspx>**

Estrategia de búsqueda:

calypso; raypilot; micropos; alignrt; real-time tracking; intra-fraction; image-guided radiotherapy; image-guided radiation; image-guided radio-surgery

Resultados:

No hay análisis o directrices nacionales o determinaciones identificadas; en cualquier caso, si que hay diversas políticas de cobertura locales o artículos. Para acceder se buscó en la Local Coverage Database en la: Medical Coverage Database. Nota: buscar Local Coverage, seleccionar All Local Coverage, definir All States bajo área geográfica, entonces sólo

palabras clave, seleccionar Frase exacta, tipo: image guided radiation, o tipo: image guided radiosurgery, presionar Entire Document, y buscar Search By Type.

8. Recursos de internet seleccionados[Internet]. [buscado hasta 10 de Diciembre 2012]

Manufacturadores:

- Calypso Medical. [cited 2012 Dec 10]. (note: Calypso was acquired by Varian Medical)
- Calypso system product brochure. [cited 2012 Dec 10]
- Calypso system technology overview. [cited 2012 Dec 10]
- Calypso system clinical highlights brochure. [cited 2012 Dec 10]
- Micropos Medical AB. [cited 2012 Dec 10]
- Raypilot brochure. [cited 2012 Dec 10]
- Raypilot. [cited 2012 Dec 10]
- Vision RT. [cited 2012 Dec 10]
- AlignRT in action. [cited 2012 Dec 10]
- AlignRT platform product. [cited 2012 Dec 10]
- Product brochure. [cited 2012 Dec 10]

Otras fuentes y páginas web de interés:

- Hugh JE. Coding for IGRT. Advance for Imaging & Radiation Oncology. [posted 2011 Sep 2]
- RadiologyInfo.com. (Radiology Society of North America [RSNA] /American College of Radiology [ACR]). Image-guided radiation therapy. [reviewed 2012 May 5]

Anexo VIII. 2. Tabla de evidencia de ensayos clínicos y series de casos

Referencias	Número de pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones
Estudios comparativos no aleatorizados controlados				
Butler et al. 2012	66 hombres	Localización Calypso 4D Variabilidad posicional de la próstata entre pacientes obesos (n=21) frente a no obesos (n=45). IMC>30	Desplazamiento medio (3 ejes cartesianos y vector neto) para los pacientes obesos era ligeramente menor (<0,2mm) que en los no-obesos	Después de que los pacientes fueran posicionados con precisión utilizando transpondedores de radiofrecuencia implantados, los desplazamientos intrafraccionales en las direcciones laterales, superior-inferior, y antero-posterior, así como los desplazamientos vector neto eran más pequeños para los hombres obesos que en aquellos con menor IMC, pero no de manera significativa.
Foster et al. 2012	Pacientes con cáncer de próstata	Localización Calypso 4D + CBCT Cone Beam Computed Tomography frente a Localización Calypso 4D con imagen ortogonal kV (imagen kV-Calypso)	Porcentaje de localización de diferencias menores de 3 mm era 86,1%, 84,5% y 96,0% para el CBCT-Calypso y 95,8%, 94,3% y 97% para la imagen kV-Calypso para los ejes vertical, horizontal y lateral.	La localización de la próstata mediante transpondedores electromagnéticos concuerda bien con las técnicas radiográficas y cada tecnología es adecuada para la radioterapia de alta precisión. Este estudio encuentra que hay más incertidumbre en la localización CBCT de la próstata que en las imágenes ortogonales 2D, pero la diferencia no es clínicamente significativa.
Shah et al. 2011	20 pacientes con cáncer de próstata	Localización Calypso 4D (posición prona vs supina)	Desplazamiento global de la próstata (posición prona) >3mm: 37,8% >5mm: 10,1% Desplazamiento global de la próstata (posición supina) >3mm: 12,6% >5mm: 2,9%	Con el seguimiento en tiempo real de la próstata, es posible estudiar los efectos de la configuración de posiciones diferentes en la movilidad de próstata. El porcentaje de tiempo que la próstata se trasladó > 3 y 5 mm se incrementó por un factor de tres en la posición de decúbito prono versus supino. Para grandes desplazamientos (> 7 mm) no hay diferencia observada en la movilidad de próstata entre las posiciones prono y supino. Para reducir la toxicidad rectal, la radioterapia en la posición de decúbito prono puede ser una alternativa adecuada teniendo en cuenta el movimiento respiratorio que se contabiliza durante el tratamiento. La toxicidad aguda y posterior aún no se han evaluado para ambas posiciones del paciente.

Referencias	Número de pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones
Series de casos con más de 30 pacientes				
Li <i>et al.</i> 2008	35 pacientes con cáncer de próstata	Calypso 4D	El movimiento intrafracción no compromete la dosis de cobertura de próstata cuando la planificación de próstata utilizaba volumen objetivo (PTV) con márgenes de 2 mm o superiores. En los pacientes con mayor movimiento global, la dosis equivalente uniforme de próstata se redujo en sólo 17,4 cGy [centigray] (0,23%). La dosis mínima de próstata sigue siendo mayor que el 95% de la dosis nominal. Cuando se utilizan márgenes de menos de 2 mm, el histograma dosis-volumen de la próstata en el mismo paciente se ve comprometida ligeramente y la dosis equivalente uniforme se redujo en 38,5 cGy (0,51%). La afectación de la vejiga y el recto es mejorada sustancialmente mediante la reducción de los márgenes.	Aunque se puede observar un movimiento significativo durante las fracciones individuales, las consecuencias dosimétricas son insignificantes durante un curso típico de la radioterapia (fracciones 30-40) con CTV-PTV [volumen blanco clínico para la planificación de volumen de destino] márgenes de 2 mm o mayor, siempre que el sistema Calypso se emplea para la localización de pretratamiento. Una mayor reducción del margen sí es posible si se realiza realineación intrafracción.
Kupelian <i>et al.</i> 2007	35 pacientes en monitorización continua durante la radioterapia externa	Calypso 4D	Desplazamiento para duración acumulada de al menos 30 s. >3mm: 41% >5mm: 15% Número de fracciones con desplazamiento >3mm: entre 3% y 87% Número de fracciones con desplazamiento >5mm: entre 0% y 56%	El Sistema Calypso es un método de localización clínicamente eficaz y objetivo de posicionamiento para los pacientes sometidos a radioterapia de próstata. El grado y la frecuencia del movimiento de la próstata durante la radioterapia pueden ser fácilmente controlados y utilizados para la gestión de movimiento.

