

# RAPPORTO BREVE DI VALUTAZIONE SULLE TECNOLOGIE RADIOTERAPICHE: “CYBERKNIFE” E “GAMMA KNIFE”

Gruppo di Lavoro HTA AReS Puglia

A cura del sottogruppo costituito con nota del DG AReS n. 1372 del 21.03.2012  
[E.A. Graps, F. Bonifazi, E. Chiarolla, G. Simeone, V. Verile]

Premesso che al Gruppo di lavoro HTA è stato richiesto (nota Regione Puglia, Area Politiche per la Promozione della Salute, delle persone e delle pari opportunità, Servizio Programmazione Assistenza Ospedaliera e Specialistica, Ufficio 3 prot. A00154 del 16.01.2012 n. 583) un “parere circa l’implementazione nella Regione Puglia delle apparecchiature denominate Gamma Knife e Cyber Knife”, ed in particolare di indicare:

1. Gli elementi utili per la valutazione di un’organizzazione dell’offerta dell’attività relativa alle due apparecchiature;
2. I criteri per l’attribuzione delle suddette apparecchiature sul territorio;
3. Le patologie trattabili;
4. Il percorso terapeutico;
5. I requisiti strutturali, organizzativi e tecnologici delle unità operative dove tali apparecchiature devono essere installate;

si rappresenta – nel presente documento – una sintesi dell’evidenza scientifica disponibile in relazione alle tecnologie radioterapiche “CYBERKNIFE” e “GAMMA KNIFE”.

## Tecnologie per radioterapia “GAMMA KNIFE” e “CYBERKNIFE”

La radiochirurgia è una tecnica basata sulla concentrazione di una dose elevata di radiazioni ionizzanti provenienti da una sorgente esterna su un bersaglio all’interno del corpo di cui sia nota la posizione, le dimensioni e la forma. La dose di radiazioni è tale da distruggere il tessuto malato colpito con precisione chirurgica, rispettando i tessuti sani vicini. Viene utilizzata per curare tumori non operabili con tecniche convenzionali [<http://www.ulssvicenza.it/nodo.php/766>]. Attualmente la radiochirurgia preferita è quella stereotassica che consente di erogare una dose di radiazioni (frazionata in una o più sedute) ad un bersaglio di dimensione limitata e contemporaneamente di limitare l’esposizione dei tessuti sani circostanti. La radiochirurgia stereotassica viene eseguita sia con gli acceleratori lineari (LINAC) tradizionali di ultimissima generazione sia con il Gamma Knife e il Cyberknife.

## GAMMA KNIFE

Il GAMMA KNIFE è un sistema per radioterapia stereotassica prodotto dalla ditta ELEKTA.



Gamma Knife

Le principali **patologie trattabili** con Gamma Knife sono:

- neurinoma dell'acustico;
- meningiomi;
- adenomi ipofisari;
- metastasi cerebrali;
- malformazioni vascolari;
- **neuralgia trigeminale**: si interviene soprattutto se non è possibile effettuare l'intervento chirurgico di decompressione neurovascolare. Il trattamento offre una buona probabilità di miglioramento a fronte di bassi rischi, rappresentati in particolare da una lieve riduzione della sensibilità della faccia omolaterale alla neuralgia;
- **astrocitomi, cordomi, emangioblastomi e altri tumori rari** (melanomi uveali). La radiochirurgia stereotassica non è però considerata oggi terapia *standard* di queste patologie, quindi l'indicazione viene posta in funzione dell'*imaging* radiologico (dimensioni, sede) e della storia clinica del paziente, in particolare alla luce d'eventuali altre opzioni terapeutiche.

**Le caratteristiche generali delle lesioni trattabili con Gamma Knife sono:**

- dimensioni inferiori a 2.5-3 cm di diametro massimo;
- localizzazione profonda o in vicinanza di strutture cerebrali critiche tale da rendere l'asportazione chirurgica impossibile o gravata da alti rischi di complicanze;
- localizzazioni multiple;
- fallimento delle altre opzioni terapeutiche (chirurgiche, farmacologiche);
- condizioni cliniche generali del paziente che non consentano una anestesia generale.

### Descrizione della procedura

Il paziente, steso su un lettino, viene inserito all'interno dell'anello dove sono presenti le sorgenti di cobalto che circondano il paziente e possono irradiarlo da tutte le direzioni, permettendo di conformare le curve isodose al bersaglio definito.

La durata del trattamento è relativamente lunga, tipicamente compresa fra 30 e 60 minuti, richiede un posizionamento del paziente in una posizione stabile e confortevole, che viene generalmente ottenuta con l'impiego di materassini modellabili e, per i trattamenti della testa e collo, di maschere termoplastiche.

### Le attuali installazioni in Italia

Secondo quanto riportato sul sito internet della ditta i centri attualmente dotati di GAMMA KNIFE ed operanti con la macchina in Italia sono i seguenti:

- Azienda Ospedaliera "Cannizzaro" – CATANIA
- Clinica "Villa Maria Cecilia" – COTIGNOLA (RA)
- Ospedale "San Raffaele" – MILANO
- Ospedale "Niguarda" – MILANO
- Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – VERONA
- Anthea Hospital, Gruppo Villa Maria SpA – BARI (installato ma non funzionante)

### Descrizione della tecnologia

Ogni sistema consiste di quattro componenti:

- unità radiante;
- elmetti con i collimatori di quattro differenti diametri;

- *consolle* di controllo;
- sistema computerizzato di *planning*.

L'**unità radiante** è costituita da 192 o 201 fonti radianti di Cobalto 60 (fasci di fotoni da 1 MV circa), poste dietro uno scudo di acciaio del peso di 1800 kg.

Al primo collimatore si aggancia, quando la macchina è in funzione, il secondo **elmetto** che contiene i collimatori rimovibili di 4, 8, 14 e 18 mm. Collimatori differenti consentono di creare campi di distribuzione della dose di diametro differente; così come l'impiego di collimatori differenti in uno stesso piano di trattamento permette di conformare al meglio la dose somministrata alla lesione.

Alla **consolle** posta all'esterno della stanza di trattamento si programma il tempo di durata di ogni applicazione come previsto dal piano di trattamento e sono contenuti tutti i controlli di sicurezza. Alla *consolle* c'è anche un *monitor* su cui, grazie a una telecamera posta di fronte all'unità radiante, è possibile seguire la procedura e verificare eventuali problemi per il paziente.

Il **sistema computerizzato**, chiamato *GammaPlan*, è un *computer* su cui si importano le immagini dalla risonanza magnetica, dalla tomografia computerizzata, dall'angiografia cerebrale, Pet CT. Sulle immagini stereotassiche è possibile evidenziare la lesione da trattare e tutte le strutture adiacenti. Sul *GammaPlan* si preparano i piani di trattamento, vengono cioè posizionate differenti applicazioni per ottenere la copertura completa della lesione. Scopo del trattamento è irradiare con dose sufficiente il bersaglio riducendo al minimo la dose somministrata alle strutture nervose circostanti. Per questo la somministrazione dei raggi gamma deve essere quanto più conforme possibile alla lesione. Il volume su cui si distribuisce la dose terapeutica (isodose di trattamento) dovrebbe perciò sovrapporsi perfettamente al perimetro della lesione. A tal fine è spesso necessario utilizzare più isocentri di diametro differente ed eventualmente escludere alcuni dei 201 fasci di raggi.

Il Gamma Knife rispetto a CYBERKNIFE, successivamente descritto, dispone della unità di trattamento (vedi figura) incorporata nel dispositivo ed ha grosso modo l'aspetto di un apparecchio TC.

### Requisiti strutturali e personale coinvolto

Una installazione GAMMA KNIFE necessita di locali dedicati (bunker) opportunamente costruiti e schermati al fine di salvaguardare il personale e la popolazione dalle alte energie utilizzate. Il bunker è una struttura scatolare complessa che ha il compito di schermare dalle alte energie e pertanto costruita con pareti in cemento baritico dell'ordine di 1 m di spessore, e chiusa con una porta schermata robotizzata (con interlock che ferma l'erogazione in caso di apertura).

Tipicamente il bunker si trova in un'area interrata, esterna al corpo della struttura ospedaliera, con area sottostante terrapieno ed area sovrastante giardino o parcheggio.

Altri locali dedicati all'utilizzo del Gamma Knife sono:

- Sala di controllo: posta normalmente nei pressi dell'ingresso del bunker, sala in cui stazionano gli operatori e dove sono posti tutti i comandi della macchina (inclusi gli interruttori di emergenza) ed i monitor delle telecamere di controllo del bunker. All'interno della stessa sala, o nelle immediate vicinanze, deve essere anche presente una cabina spogliatoio per il paziente.
- Sala macchine: anch'essa a ridosso del bunker di trattamento, per tutti gli impianti necessari al funzionamento della macchina (compreso un gruppo di continuità).
- Sala TC: sala con schermi di piombo alle pareti (qualche mm di spessore) per ospitare un apparecchio TC simulatore. La sala TC è una zona ad accesso controllato.

- Sala dosimetria e contornazione: sala per contornamento su slices TC (medico radioterapista) e per la preparazione del piano di trattamento (fisico sanitario): le sale possono essere distinte oppure unica.
- Area accettazione pazienti (segreteria e sala di attesa)
- Ambulatori
- Uffici e spogliatoi per il personale
- Bagni per personale e pazienti

L'utilizzo di tale tecnologia vede il coinvolgimento di numerose figure professionali quali medici, fisici, TSRM, infermieri; pertanto, al fine di ottimizzare le attività del personale, la tecnologia deve essere preferibilmente installata in un centro già provvisto della U.O. di radioterapia.

## CYBERKNIFE

Il CYBERKNIFE è un sistema per radioterapia stereotassica prodotto dalla ACCURAY.



Cyberknife

Il sistema CyberKnifes offre come alternativa non invasiva per l'ablazione ed il controllo locale di lesioni neoplastiche in una grande varietà di situazioni cliniche, mostrandosi come una valida alternativa alla chirurgia tradizionale per pazienti o situazioni anatomico-cliniche non suscettibili di resezione chirurgica o per lesioni neoplastiche residue o recidivate alla chirurgia o alla radioterapia tradizionale.

Nato per il trattamento non invasivo di lesioni intracraniche, ha progressivamente esteso le indicazioni di impiego a molteplici sedi extracraniche, come i tumori spinali e paraspinali del polmone, del pancreas, del fegato, della prostata, di recidive pelviche e retroperitoneali di tumori solidi.

## Le attuali installazioni in Italia

Di seguito si riportano i siti dotati della tecnologia CyberKnife.

Secondo quanto riportato sul sito internet della ditta, i centri operanti in Italia sono i seguenti:

- Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Gaetano Martino, Reparto di Radioterapia - Sezione CyberKnife – MESSINA
- Casa di Cura "Villa Ulivella" – FIRENZE

- Centro Diagnostico Italiano (2 dispositivi) – MILANO
- Istituto Europeo di Oncologia – MILANO
- Istituto Neurologico “Carlo Besta” – MILANO
- Ospedale Civile “San Bortolo” (2 dispositivi) – VICENZA
- Clinica Mater Dei, CBH SpA – BARI (installato ma non funzionante)

## Descrizione della tecnologia

Il Cyber Knife è un acceleratore lineare (LINAC) che eroga fasci radianti di fotoni da 6 MV (unica energia) con una rateo di dose da 400 a 800 cGy/min. Sulla testa del LINAC possono essere inseriti 12 collimatori cilindrici fissi in piombo, con aperture circolari di diametro variabile da 5 a 60 mm.

Il Robot, sul cui braccio mobile è montato il LINAC, ha 6 gradi di libertà che può muoversi intorno al lettino del paziente e può assumere sino a 1200 posizioni diverse con una Source to AxisDistance (SAD) variabile da 65 a 100 cm. Il Robot ha un pendant do comando interno alla sala.

I movimenti del robot permettono di irradiare il bersaglio da diverse direzioni in modo da conformare le curve isodosi al bersaglio definito.

Il sistema è provvisto di un lettino di trattamento motorizzato con capacità di traslazione e rotazione e di un sistema di localizzazione del bersaglio, composto di due sorgenti di raggi X fissate al soffitto della sala ai lati del lettino e da due rivelatori di immagine posti sul pavimento.

Le altre componenti indispensabili al funzionamento del sistema sono:

- Il sistema di controllo della macchina
- I Monitor di controllo della sala
- La sala macchine:
- L'unità di potenza e di controllo di tutte componenti del sistema
- La TC simulatore
- Il sistema per realizzazione delle maschere termoplastiche per immobilizzare il paziente.
- Il Treatment planning System (TPS) Multiplan;
- La stazione di contornamento su scansioni TC e fusione di immagini da RM o da PET.
- La strumentazione di dosimetria:
- Il Fantoccio motorizzato ad acqua, fantocci solidi, camere di ionizzazione e camere relative per caratterizzazione dosimetrica dei fasci radianti e controlli di qualità sugli stessi.

E' indispensabile, inoltre, che tutte le componenti del sistema siano collegati mediante una rete informatica chiusa.

## Requisiti strutturali e personale coinvolto

Come per il Gamma Knife, una installazione Cyberknife necessita della stessa dotazione infrastrutturale e la stessa dotazione di personale.

Differenze tra i due sistemi

Il GAMMA KNIFE, per la geometria della unità radiante può trattare solo la zona del cranio (che è l'unico distretto corporeo a poter inserito nell'anello delle sorgenti).

Il CYBERKNIFE invece, data la mobilità del Linac, può eseguire trattamenti anche su altri distretti corporei (prostata, polmone, fegato, pancreas, reni).

Sempre per la differente geometria dei sistemi radianti, per un sistema GAMMA KNIFE è sufficiente una sala trattamento di dimensioni più ridotte rispetto ad un sistema CYBERKNIFE.

Entrambi i sistemi necessitano di un nulla osta all'impiego di categoria B rilasciato (secondo quanto previsto dal D. Lgs. 230/1995) rilasciato dal Direttore Generale della ASL competente per territorio.

Per entrambi i sistemi è necessario attivare la sorveglianza fisica della installazione e la sorveglianza medica del personale (classificato come esposto alle radiazioni).

Il CYBERKNIFE utilizza come sorgente radiante un LINAC, il GAMMA KNIFE utilizza cobalto radioattivo. La presenza di materiale radioattivo comporta il rischio potenziale di contaminazione (per esempio in caso di incendio della struttura) e la necessità di sostituire le sorgenti periodicamente (il tempo di dimezzamento del cobalto è 5 anni circa) e di smaltire quelle esaurite questo genera inevitabilmente un impatto sui costi di gestione.

Il GAMMA KNIFE, per l'immobilizzazione del paziente, utilizza degli elmetti stereotassici che vengono fissati con delle viti al cranio del paziente (in anestesia locale); il CYBERKNIFE utilizza invece delle maschere termoplastiche che vengono adattate a caldo alla superficie cutanea del paziente nella zona da trattare.

## Il percorso terapeutico

La radiocirurgia stereotassica rappresenta una pratica avanzata di radioterapia che si è sviluppata negli ultimi decenni per la cura di patologie cerebrali, in una prima fase, e poi di lesioni tumorali solide o disordini funzionali diagnosticati in diverse regioni del corpo. Tale tecnica, che si pone come alternativa alla tecnica chirurgica, consente di rilasciare dosi elevate di radiazioni a lesioni di piccole dimensioni localizzate in differenti distretti corporei, e si propone di risparmiare gli organi sani circostanti e con un elevato livello di accuratezza.

## Installazioni presenti sul territorio regionale

Ad oggi, risultano presenti sul territorio regionale n. 1 Gamma Knife (Anthea Hospital, Bari, Gruppo Villa Maria SpA) e n. 1 Cyberknife (Clinica Mater Dei, Bari, CBH SpA).

## Analisi dei dati relativi ai pazienti trattati con Gamma Knife e Cyberknife

Le tecniche chirurgiche in esame sono codificate dalla "Classificazione internazionale delle malattie e dei traumatismi..." (ICD9 CM) come procedure di radiochirurgia stereotassica, in particolare come procedure terapeutiche di radiochirurgia fotonica multi-sorgente per indicare Gamma Knife (92.32) e di radiochirurgia fotonica a sorgente singola (Alta energia raggi-X; Acceleratore lineare-LINAC) per indicare la tecnica Cyberknife (92.31). Per questo tipo di trattamenti non esistono codici nel nomenclatore nazionale – regionale della specialistica. L'analisi, pertanto, è stata condotta sulle schede di dimissione ospedaliera.

Sono stati selezionati tutti i ricoveri dei cittadini pugliesi in mobilità passiva (fuori regione) negli anni 2007, 2008, 2009 e 2010 (dato più recente a disposizione) con esecuzione di procedure di radiochirurgia fotonica (ricerca dei codici 92.32 e 92.31 in qualsiasi posizione nei campi SDO dedicati alla registrazione dell'intervento) con il risultato riportato in TAB. 1 (si veda appendice A). Si evidenziano i ricoveri contenenti le specifiche procedure, per DRG con relativo costo e tipologia, per Regione erogante, per Istituto erogante. Si tratta complessivamente di 535 ricoveri in quattro anni, per i quali si desume un valore medio di circa €8.000,00 per i ricoveri contenenti prestazioni di Gamma Knife e €7.500,00 per i ricoveri contenenti prestazioni di cyberknife (N.B. nel Testo unico della compensazione interregionale della mobilità sanitaria le tariffe specifiche per singolo episodio di ricovero sono rispettivamente €7.750,03 per Gamma Knife e €7.688,52 per Cyberknife). È evidenziato anche il trend nel quadriennio.

In TAB. 2 sono state esplicitate le diagnosi principali associate ai 535 ricoveri contenenti prestazioni di GKS e CKS in mobilità passiva; ordinando i ricoveri per numerosità decrescente emergono le diagnosi principali più frequenti. Se ne deduce che l'approccio radiochirurgico con Gamma Knife e Cyberknife è riservato perlopiù a patologie quali metastasi di tumori maligni del sistema nervoso centrale, tumori benigni delle meningi cerebrali, tumori benigni dei nervi cranici, anomalie del sistema cerebrovascolare.

Dalla fusione delle diagnosi principali riscontrate nei ricoveri in mobilità passiva 2007-2010 contenenti tecniche di radiochirurgia fotonica a sorgente singola e multipla si è elaborato un set di diagnosi principali afferenti ai raggruppamenti di patologie riportate in TAB. 3.

Il set di diagnosi principali succitato è stato utilizzato per individuare, questa volta in Puglia e per i cittadini residenti (TAB 4), la prevalenza di quelle patologie (che esitano in ricovero) per le quali, in mobilità passiva si è effettuata una procedura GKS o CKS. Sono stati evidenziati 4576 ricoveri per un valore di € 19.015.117 inerenti principalmente (98% dei casi) alle categorie diagnostiche maggiori di: disturbi del sistema nervoso, mieloproliferativi, respiratori e del metabolismo (TAB 4 – A). Gli stessi ricoveri sono stati analizzati in funzione delle diagnosi principali riportate in ordine decrescente di frequenza (TAB 4-B); al primo posto ricovero per sessione di radioterapia seguito da ricoveri per vasculopatie cerebrali non specificate, tumori maligni secondari del polmone, tumori maligni secondari di encefalo e midollo spinale, tumori benigni delle meningi cerebrali, altre vasculopatie cerebrali. In TAB 4-C sono riportati gli stessi ricoveri riuniti nei raggruppamenti di patologia al fine di evidenziare la percentuale delle diverse categorie sul totale. I ricoveri per esecuzione di radioterapia, i tumori maligni dell'encefalo, le vasculopatie cerebrali, le metastasi polmonari, sono i raggruppamenti che assommano la maggior percentuale di ricoveri. Utilizzando lo stesso set di diagnosi principali si è calcolato anche il numero ed il valore dei ricoveri in Puglia di cittadini non residenti che equivale al 9% dei ricoveri erogati per quelle patologie (452 ricoveri per un valore di €1.896.512,31).

Per valutare l'attuale approccio terapeutico in Puglia al trattamento delle patologie individuate si sono suddivisi i ricoveri dei residenti per tipologia di DRG associato (873 chirurgici - 3703 medici) e all'interno di ciascuna tipologia si è provveduto ad evidenziare i casi in cui è stato effettuato il solo intervento chirurgico,

i casi in cui si è effettuata brachiterapia o intervento chirurgico associato a radioterapia, in cui si è effettuata la radioterapia stereotassica, i casi con esecuzione di radioterapia o semplice esecuzione di procedure diagnostiche (scintigrafie, RMN, TAC etc.) eventualmente associate a chemioterapia (TAB 5).

Da questa suddivisione emerge una netta prevalenza dell'approccio chemioterapico o di mero approfondimento diagnostico rispetto all'approccio radioterapico e chirurgico, ma è interessante osservare come il comportamento cambia quando si scompongono questi ricoveri fra autoconsumo e mobilità attiva; si evince infatti che mentre la tendenza summenzionata è confermata nei ricoveri dei residenti, nei ricoveri dei non residenti si registra una prevalenza dell'approccio radioterapico sull'esecuzione di chemio o approfondimento diagnostico. L'approccio chirurgico tradizionale resta più o meno invariato.

Per evidenziare il comportamento delle altre Regioni dotate delle tecnologie di radiochirurgia fotonica in riferimento all'approccio al trattamento delle patologie individuate, si è riutilizzato lo stesso set di diagnosi per verificare quanti ricoveri sono stati erogati a cittadini pugliesi fuori regione per quelle diagnosi principali; di questi, quanti sono esitati in un ricovero con DRG chirurgico (all'interno di questi quanti ricoveri con intervento chirurgico o con intervento associato a radioterapia/brachiterapia, o con utilizzo di radiochirurgia stereotassica o fotonica), e quanti in un DRG medico (differenziando i ricoveri con radioterapia e ricoveri con esecuzione di esami diagnostici o chemioterapia, o con utilizzo di radiochirurgia fotonica). Si è valutata infine la percentuale dei casi (sui ricoveri totali con patologia selezionata) in cui sono stati utilizzati i differenti approcci, fra cui anche la tecnologia gamma e Cyberknife (TAB 6). Quello che si nota nei quattro anni presi in esame è un progressivo incremento delle altre tecniche radioterapiche a scapito della radiochirurgia fotonica gamma il cui utilizzo sembra più o meno stabile e della Cyberknife, il cui trend di utilizzo è in netta riduzione; emerge ancora una lieve riduzione dell'approccio chirurgico classico, un ricorso stabile all'utilizzo di intervento chirurgico + radioterapia/brachiterapia e radiochirurgia stereotassica.

Al fine di poter stimare in Puglia i possibili ricoveri candidati all'esecuzione di radiochirurgia fotonica, sono state applicate le percentuali di utilizzo dei differenti approcci terapeutici alle patologie selezionate in mobilità passiva 2010 ai 5028 ricoveri in Puglia, con i risultati riportati in TAB 7. Ammettendo un utilizzo delle tecnologie e degli approcci terapeutici alle patologie oggetto di analisi sovrapponibile a quello evidenziato in mobilità passiva, in un anno i possibili ricoveri con utilizzo delle tecnologie in esame potrebbero essere poco meno di 400 fra residenti e non residenti. E' evidente che la disponibilità sul territorio pugliese della tecnologia in esame consentirebbe di incidere su una quota di casi che ad oggi trovano, per quanto possibile, un riscontro terapeutico differente (intervento chirurgico o radioterapia) oltre che prevenire, anche solo in parte, una quota di mobilità passiva; in più, poiché probabilmente nelle regioni limitrofe il fenomeno analizzato in Puglia si ripropone, con un tasso di fuga per gli stessi trattamenti che si presuppone simile a quello pugliese, la disponibilità in Puglia di tecnologia gamma e Cyberknife consentirebbe di "stornare" una quota di questi casi dalle regioni del Nord alla Puglia, incrementando magari una quota di mobilità attiva. Alla luce di quanto detto, tenendo conto della distribuzione sul territorio nazionale della tecnologia in esame (per Gamma Knife Emilia, Lombardia e Veneto, per Cyberknife anche la Sicilia) e facendo riferimento allo scenario ottimistico di totale recupero della mobilità per le patologie trattate, sarebbe sufficiente l'introduzione in Puglia di un apparecchio per radiochirurgia fotonica a multi sorgente e un apparecchio per radiochirurgia fotonica a sorgente singola per creare un riferimento nel Sud Italia. L'attuale dotazione è quindi più che sufficiente al soddisfacimento della potenziale domanda interna pugliese. Ad ogni buon conto, l'utilizzo di tali tecnologie dovrebbe avvenire facendo particolare attenzione alla selezione dei casi da sottoporre al trattamento (casi eleggibili



EvidenceBased e cost-effectiveness) e al monitoraggio dell'appropriatezza di utilizzo della tecnologia stessa al fine di scoraggiare eventuali comportamenti opportunistici.

## Ricerca e sintesi della letteratura scientifica disponibile

Al fine di individuare i più recenti documenti di letteratura secondaria (report HTA, revisioni sistematiche) inerenti la sicurezza e l'efficacia del trattamento con Gamma Knife e Cyberknife sono stati interrogati i seguenti siti web e database:

- Centre for Reviews and Dissemination (ultima ricerca in data 29.03.2012):
  - o Database of Abstracts of Reviews of Effects;
  - o NHS Economic Evaluation Database;
  - o HTA database
- TRIP Database (ultima ricerca in data 29.03.2012);

## Risultati dell'analisi

Una analisi preliminare della letteratura secondaria di riferimento individuata:

- La radiocirurgia stereotassica: le evidenze disponibili su Gamma Knife, ARESS Piemonte, 2009;
- TomoTherapy, Gamma Knife, and CyberKnife Therapies for Patients with Tumours of the Lung, Central Nervous System, or Intra-abdomen: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness, CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009
- Basi scientifiche e tecnologiche per la definizione di linee-guida di Terapie Loco-Regionali Integrate (TLRI) nelle patologie oncologiche, ISS 2010

evidenzia le considerazioni riportate nel seguito:

L'uso di Gamma Knife (GKS) appare clinicamente efficace o almeno produce risultati simili a quelli ottenuti con le tecniche standard di trattamento (microchirurgia, Radioterapia dell'intero cervello, Radioterapia stereotassica frazionata) delle patologie neurologiche esaminate (GKS può essere utilizzato solo per patologie intracraniche).

GKS è una procedura più costosa della radioterapia tradizionale.

Sono necessari ulteriori studi che abbiano un disegno di alta validità interna (per es, randomizzazione degli interventi) per determinare più affidabili stime di efficacia clinica e di costo efficacia.

Date le evidenze attuali, non è possibile stimare in modo affidabile e mettere a confronto l'efficacia clinica, la costo-efficacia, l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti trattati con GKS.

GKS, sebbene per quanto concerne il trattamento delle metastasi cerebrali non abbia dimostrato un'efficacia nettamente superiore a CYBERKNIFE o a acceleratore lineare, risulta efficace e provoca minori effetti collaterali nel trattamento dei neurinomi vestibolari, delle malformazioni arterovenose e delle nevralgie trigeminali.

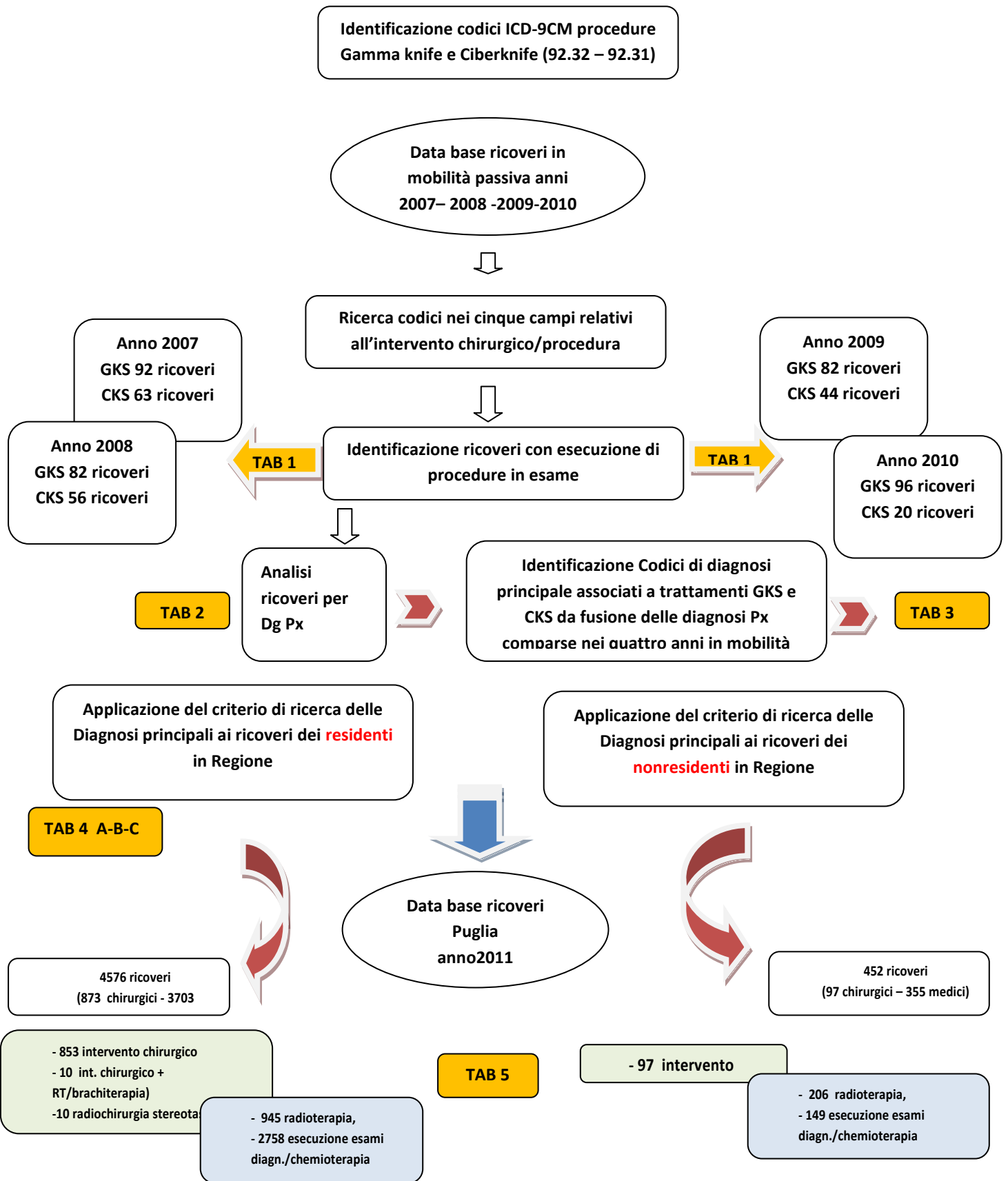
Confrontando Gamma Knife (GKS) con Cyberknife (CKS), nel caso delle metastasi cerebrali, sono stati osservati tassi di sopravvivenza e controllo locale del tumore equivalenti. Nel caso delle metastasi spinali, il trattamento con CKS è stato giudicato equivalente in termini di benefici per il paziente a quello con radioterapia convenzionale. Il trattamento con CKS, pur economicamente meno conveniente, può risultare costo-efficace in particolari situazioni (ad es., nei tumori spinali metastatici). CKS è utilizzabile anche per trattamenti non localizzati nella testa o nel collo (cui è limitato GKS).

In relazione all'efficacia dei trattamenti con Gamma Knife e Cyberknife è stata rilevata la carenza di evidenze di efficacia clinica, come conseguenza dei pochissimi RCT sino ad oggi condotti e pubblicati.

Prima di procedere all'acquisto di un sistema Gamma Knife o Cyberknife, è necessaria un'analisi approfondita della casistica di pazienti, del bisogno di radiocirurgia e/o radioterapia dello specifico contesto ed un'accurata valutazione in merito alla collocazione ottimale della tecnologia stessa nell'ambito delle strutture del Servizio Sanitario regionale.

# Appendice A

**FLOW CHART ANALISI DELLA CASISTICA PAZIENTI ELEGGIBILI A TRATTAMENTI DI RADIOCHIRURGIA FOTONICA**



**Applicazione del criterio di ricerca delle Diagnosi principali ai ricoveri dei residenti fuori regione (Mobilità passiva)**

**Data base mobilità passiva**

**Anno 2007**  
1379 ricoveri  
(657 chirurgici - 722 medici)

**Anno 2009**  
1740 ricoveri  
(628 chirurgici - 1112 medici)

- 485 intervento chirurgico  
- 92 gamma knife  
- 58 ciberknife  
- 16 int. chirurgico + RT/brachiterapia  
- 6 radiochirurgia stereotassica

- 322 radioterapia  
- 395 esecuzione esami diagn./chemioterapia

- 479 intervento chirurgico  
- 81 gamma knife  
- 44 ciberknife  
- 20 intervento chirurgico + radioterapia /brachiterapia  
- 4 radiochirurgia

- 675 radioterapia,  
- 436 esecuzione esami diagn./chemioterapia

**Anno 2008**  
1567 ricoveri  
(665 chirurgici - 902 medici)

**TAB 6**

**Anno 2010**  
1960 ricoveri  
(629 chirurgici - 1331 medici)

- 502 intervento chirurgico  
- 81 gamma knife  
- 46 ciberknife  
- 32 int. chirurgico + RT/brachiterapia  
- 4 radiochirurgia stereotassica

- 418 radioterapia  
- 473 esecuzione esami diagn./chemioterapia  
- 1 gamma knife  
- 10 ciberknife

- 484 intervento chirurgico  
- 95 gamma knife  
- 20 ciberknife  
- 25 intervento chirurgico + radioterapia /brachiterapia  
- 4 radiochirurgia stereotassica

- 892 con radioterapia,  
- 438 esecuzione esami diagn./chemioterapia  
- 1 gamma knife

**Anno 2007**  
GKS 6,67 %  
CKS 4,57 %

**Anno 2008**  
GKS 5,23 %  
CKS 3,57 %

**GKS 4,9 %**  
**CKS 2,9 %**

**Anno 2009**  
GKS 4,71 %  
CKS 2,53 %

**Anno 2010**  
GKS 4,9 %  
CKS 2,9 %

**Applicazione delle percentuali riscontrate fuori regione alla casistica in Regione**

**(4576 ricoveri di cittadini residenti)**

**(452 ricoveri di cittadini non residenti)**

**TAB 7**

**ricoveri attesi**  
GKS 224 - CKS 133

**ricoveri attesi tot.**  
GKS 246 - CKS 146

**ricoveri attesi**  
GKS 22 - CKS 13

QUESITI POSTI	SINTESI DELLA VALUTAZIONE GAMMA KNIFE	SINTESI DELLA VALUTAZIONE CYBERKNIFE
<p>elementi utili per la valutazione di un'organizzazione dell'offerta dell'attività relativa alle due apparecchiature</p>	<p>L'uso di Gamma Knife (GKS) appare clinicamente efficace o almeno produce risultati simili a quelli ottenuti con le tecniche standard di trattamento (microchirurgia, Radioterapia dell'intero cervello, Radioterapia stereotassica frazionata) delle patologie neurologiche esaminate (GKS può essere utilizzato solo per patologie intracraniche). GKS è una procedura più costosa della radioterapia tradizionale.</p> <p>Sono necessari ulteriori studi che abbiano un disegno di alta validità interna (per es, randomizzazione degli interventi) per determinare più affidabili stime di efficacia clinica e di costo-efficacia. Date le evidenze attuali, non è possibile stimare in modo affidabile e mettere a confronto l'efficacia clinica, la costo-efficacia, l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti trattati con GKS.</p> <p>GKS, sebbene per quanto concerne il trattamento delle metastasi cerebrali non abbia dimostrato un'efficacia nettamente superiore a CYBERKNIFE o a acceleratore lineare, risulta efficace e provoca minori effetti collaterali nel trattamento dei neurinomi vestibolari, delle malformazioni artero-venose e delle nevralgie trigeminali.</p>	<p>Confrontando Gamma Knife (GKS) con Cyberknife (CKS), nel caso delle metastasi cerebrali, sono stati osservati tassi di sopravvivenza e controllo locale del tumore equivalenti. Nel caso delle metastasi spinali, il trattamento con CKS è stato giudicato equivalente in termini di benefici per il paziente a quello con radioterapia convenzionale. Il trattamento con CKS, pur economicamente meno conveniente, può risultare costo-efficace in particolari situazioni (ad es., nei tumori spinali metastatici).</p>
<p>criteri per l'attribuzione delle suddette apparecchiature sul territorio</p>	<p>Il numero annuo atteso di ricoveri in Puglia per trattamenti con Gamma Knife, nell'ipotesi di disporre di tale tecnologia, è stimabile in circa 250. Ad oggi, risulta installata ma non operante sul territorio regionale n.1 sistema Gamma Knife (presso Anthea Hospital, Bari,</p>	<p>Il numero annuo atteso di ricoveri in Puglia per trattamenti con Cyberknife, nell'ipotesi di disporre di tale tecnologia, è stimabile in circa 150. Ad oggi, risulta installata ma non operante sul territorio regionale n.1 sistema Cyberknife (presso Clinica Mater Dei, Bari, CBH SpA). Se fosse</p>

	Gruppo Villa Maria SpA). Se fosse operativa riuscirebbe quindi a soddisfare l'intero fabbisogno.	operativa riuscirebbe quindi a soddisfare l'intero fabbisogno.
patologie trattabili	<p>Le principali patologie intracraniche trattabili con Gamma Knife– in funzione dell'imaging radiologico (dimensioni, sede), della storia clinica del paziente e alla luce d'eventuali altre opzioni terapeutiche – sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metastasi cerebrali</li> <li>- meningiomi</li> <li>- adenomi ipofisari</li> <li>- neurinoma dell'acustico</li> <li>- malformazioni vascolari</li> <li>- nevralgia trigeminale</li> <li>- astrocitomi,</li> <li>- cordomi,</li> <li>- melanomi uveali</li> </ul>	CKS è utilizzabile anche per trattamenti non localizzati nella testa o nel collo (cui è limitato GKS).
percorso terapeutico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ACCETTAZIONE: Durante una prima visita con visione delle immagini radiologiche, si indirizza il paziente al trattamento, informandolo delle finalità e dei possibili rischi.</li> <li>2) RICOVERO E TRATTAMENTO: Il paziente viene ricoverato in neurochirurgia per eseguire gli esami preliminari alla terapia e prepararsi adeguatamente ed in modo consapevole allo svolgimento della stessa. La seduta terapeutica consta delle seguenti fasi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Montaggio del casco stereotassico: tale casco viene fissato alla testa del paziente con quattro viti, in anestesia locale, per consentire di definire un sistema di riferimento spaziale, utile alla realizzazione del trattamento.</li> <li>b) Imaging: si esegue un'indagine radiologica (RM, TC o angiografia cerebrale) che viene inviata al sistema di planning.</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ACCETTAZIONE: Durante una prima visita con visione delle immagini radiologiche, si indirizza il paziente al trattamento, informandolo delle finalità e dei possibili rischi.</li> <li>2) PREPARAZIONE DEL TRATTAMENTO: Si può così schematizzare: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Imaging: il paziente viene posizionato sul lettino di trattamento ed immobilizzato con una maschera termoplastica; quindi si esegue un'indagine radiologica (RM, TC o angiografia cerebrale) che viene inviata al sistema di planning.</li> <li>b) Planning: Quando il paziente rientra a casa il medico radioterapista contorna accuratamente la/e lesione/i da irradiare e gli organi critici, il fisico medico elabora il piano di cura, scegliendo le traiettorie dei fasci da indirizzare sul target con il braccio robotico e definendo uno o più punti</li> </ol> </li> </ol>

	<p>c) Planning: il medico radioterapista contorna accuratamente la lesione da irradiare e gli organi critici, il fisico medico elabora il piano di cura ed entrambi lo ottimizzano secondo i protocolli di riferimento e le tabelle di tolleranza di dose per gli organi critici.</p> <p>d) Esecuzione del trattamento: Approvato e sottoscritto il piano di cura da medico e fisico, il paziente viene ricondotto nella sala della GAMMAKNIFE e posizionato sul lettino di trattamento, in modo che la testa venga agganciata ai collimatori mediante il casco stereotassico. La terapia si svolge in un'unica seduta, di durata variabile da 30 a 90 minuti, durante la quale l'operatore segue la procedura e l'apparecchiatura corregge automaticamente il set-up del paziente in relazione a quanto pianificato.</p> <p>3) DIMISSIONE: Dopo valutazione delle condizioni cliniche del paziente, alcuni giorni dopo egli viene dimesso, viene edotto su quanto ha effettuato e riceve indicazione delle terapie farmacologiche necessarie e degli esami di controllo da eseguire in futuro.</p>	<p>bersaglio a seconda della geometria e del numero delle lesioni. Una serie di collimatori secondari definisce le dimensioni dei fasci. È opzionale un sistema di allineamento automatico della lesione che compensa i movimenti respiratori del paziente e consente di ridurre i margini di sicurezza introdotti intorno al target con un ulteriore risparmio degli organi sani circostanti. Il piano, infine, viene approvato e sottoscritto da entrambi.</p> <p>3) ESECUZIONE DEL TRATTAMENTO: Il paziente viene riconvocato, introdotto nella sala del CYBERKNIFE e posizionato sul lettino di trattamento, sistema con cinque gradi di libertà, in modo che la maschera stereotassica si agganci al lettino. Le immagini radiografiche acquisite all'inizio e nel corso del trattamento e il confronto con quelle relative alla fase pre-trattamento consentono all'operatore di spostare paziente e lettino in modo che il set-up sia fedelmente riprodotto. La terapia si svolge in una o più sedute di trattamento durante le quali si controlla in tempo reale il set-up del paziente. A fine seduta il paziente rientra a casa, dopo aver ottenuto indicazione delle terapie farmacologiche necessarie e degli esami di controllo da eseguire in futuro.</p>
<p>requisiti strutturali, organizzativi e tecnologici delle unità operative dove tali apparecchiature devono essere installate</p>	<p><u>Requisiti strutturali:</u> <b>Sala di trattamento</b>(bunker con pareti schermate: cemento di 1 m di spessore; porta schermata robotizzata), <b>Sala di controllo</b>(con comandi, controlli e monitor delle telecamere di controllo), <b>cabina spogliatoio</b>(per il paziente), <b>Sala macchine</b> (impianti e gruppo di continuità), <b>Sala TC</b>(schermata, con TC simulatore), <b>Sala/e dosimetria e contornazione</b>, <b>Area accettazione pazienti</b> (segreteria e sala di attesa), <b>Ambulatori</b>, <b>Uffici</b> e <b>spogliatoi</b>(personale), <b>Bagni</b>(personale e pazienti).</p>	<p><u>Requisiti strutturali:</u> <b>Sala di trattamento</b>(bunker con pareti schermate: cemento di 1 m di spessore; porta schermata robotizzata), <b>Sala di controllo</b>(con comandi, controlli e monitor delle telecamere di controllo), <b>cabina spogliatoio</b>(per il paziente), <b>Sala macchine</b> (impianti e gruppo di continuità), <b>Sala TC</b>(schermata, con TC simulatore), <b>Sala/e dosimetria e contornazione</b>, <b>Area accettazione pazienti</b> (segreteria e sala di attesa), <b>Ambulatori</b>, <b>Uffici</b> e <b>spogliatoi</b>(personale), <b>Bagni</b>(personale e pazienti).</p>



	<p>Requisiti tecnologici: <b>Sistema radiante</b> (192 o 201 sorgenti di Cobalto 60 poste ad anello dietro uno scudo di acciaio di 18 quintali, fasci di fotoni da 1 MV circa), <b>lettino di trattamento</b>, sistema per elaborare i <b>piani di trattamento</b>, <b>stazione di contornamento</b>(su scansioni TC e fusione di immagini RM o PET).</p> <p>È infine indispensabile la presenza di un <b>team multidisciplinare</b> composto da professionisti con specifiche competenze ed esperienza, tra cui Medico Radioterapista, fisico sanitario, TSRM, infermiere, medici specialisti (neurochirurgo, neurologo, oncologo, neuro-radiologo, oculista, chirurgo vascolare, ...).</p>	<p>Requisiti tecnologici: <b>Acceleratore lineare</b> (fotoni, 6 MV, unica energia, rateo di dose 400-800 cGy/min), <b>Collimatori cilindrici</b>(12, fissi in piombo, con aperture circolari di diametro variabile da 5 a 60 mm), <b>Braccio robotizzato</b>(6 gradi di libertà, per muovere il LINAC intorno al paziente in 1200 posizioni diverse, Source to AxisDistance (SAD) da 65 a 100 cm), <b>Lettino di trattamento</b>(motorizzato con capacità di traslazione e rotazione), <b>Sistema di localizzazione del bersaglio</b>(2 sorgenti di raggi X e2 rivelatori di immagine posti sul pavimento, <b>Sistemi di controllo</b> (comandi, sicurezza, monitor di controllo della sala), <b>Sala macchine,TC simulatore</b>, <b>Sistemi di immobilizzazione</b>, sistema per elaborare i <b>piani di trattamento</b>, <b>stazione di contornamento</b>(su scansioni TC e fusione di immagini RM o PET), <b>Strumentazione per dosimetria</b> (Fantoccio motorizzato ad acqua, fantocci solidi, camere di ionizzazione e camere relative per caratterizzazione dosimetrica dei fasci radianti e controlli di qualità sugli stessi).Rete informatica di collegamento (tra tutte le componenti del sistema).</p> <p>È infine indispensabile la presenza di un <b>team multidisciplinare</b> composto da professionisti con specifiche competenze ed esperienza, tra cui Medico Radioterapista, fisico sanitario, TSRM, infermiere, medici specialisti (neurochirurgo, neurologo, oncologo, neuro-radiologo, oculista, chirurgo vascolare, ...).</p>
--	--	--

## Sommario

Tecnologie per radioterapia “GAMMA KNIFE” e “CYBERKNIFE” .....	1
GAMMA KNIFE.....	1
Descrizione della procedura .....	2
Le attuali installazioni in Italia .....	2
Descrizione della tecnologia.....	2
Requisiti strutturali e personale coinvolto .....	3
CYBERKNIFE .....	4
Le attuali installazioni in Italia .....	4
Descrizione della tecnologia.....	5
Requisiti strutturali e personale coinvolto .....	6
Il percorso terapeutico .....	6
Installazioni presenti sul territorio regionale .....	6
Analisi dei dati relativi ai pazienti trattati con Gamma Knife e Cyberknife.....	7
Ricerca e sintesi della letteratura scientifica disponibile .....	9
Risultati dell’analisi.....	9
Appendice A.....	11
Flow chart .....	11
Sintesi valutazioni.....	11
Tabelle .....	