

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**ENFERMEDAD METASTÁSICA CEREBRAL EN UN HOSPITAL
DE REFERENCIA DEL NORESTE DE MÉXICO: FACTORES
PRONÓSTICOS ASOCIADOS A SOBREVIDA**

Por

DRA. SILVIA ESTELA HACES RODRÍGUEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN RADIO ONCOLOGÍA**

Marzo, 2021

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia, cada uno de ustedes ha sido base durante mi formación, aportando grandes cosas a mi vida, ayudándome y acompañándome en cada situación, indispensables para poder llegar hasta ahora.

ENFERMEDAD METASTÁSICA CEREBRAL EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DEL NORESTE DE MÉXICO: FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A SOBREVIDA

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Director de la tesis



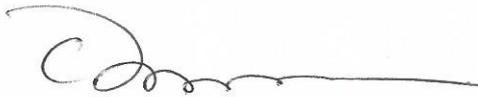
Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza



Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Investigación



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	8
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	9
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	10

Capítulo VI

6. RESULTADOS.....	14
--------------------	----

Capítulo VII

8. DISCUSIÓN.....	19
-------------------	----

Capítulo VIII

9. CONCLUSIÓN.....	23
--------------------	----

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA.....	24
----------------------	----

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	25
---------------------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características generales de todos pacientes tratados.....	14
2. Resultados de la Escala GPA-DS	15
3. Características de los pacientes con cáncer de mama.....	16
3. Características de los pacientes con cáncer de pulmón.....	17
4. Características de los pacientes con cáncer renal.....	17
5. Características de los pacientes con melanoma.....	18
6. Características de los pacientes con tumores gastrointestinales.....	18

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción

Las metástasis cerebrales son la complicación más temida del cáncer. La incidencia de las metástasis cerebrales es desconocida, pero se estima que es mayor a 200 mil casos por año en Estados Unidos. El cáncer de mama y el cáncer de pulmón juntos representan aproximadamente el 60% de los casos. En el pasado, la sobrevida para estos pacientes era pobre, por lo que se tenía una opinión conservadora a cerca del tratamiento y se manejaban con cuidados de soporte.

Con los avances en el tratamiento sistémico y las nuevas tecnologías en el área de radioterapia, esta opinión se ha remplazado y se han visto en la necesidad de asignar un tratamiento en base a la sobrevida analizada por subgrupos.

Se deben considerar diversos factores para determinar el tratamiento óptimo en cada paciente con enfermedad metastásica cerebral. Existen diversas escalas publicadas que evalúan estos factores. La escala GPA-DS (Graded Prognostic Assessment: Diagnosis-Specific) es una herramienta rápida y sencilla que evalúa la presencia o ausencia de factores con mayor significancia dependiendo de cada tumor primario y así poder estimar la sobrevida general media. En base a

estos resultados es posible definir la radicalidad de nuestro tratamiento en los pacientes con enfermedad metastásica cerebral.

Material y Métodos

Se analizarán las características clínico-patológicas de los sujetos valorados en el Servicio de Oncología en el área de Radioterapia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico de metástasis cerebrales entre 01/Enero/2019 al 30/Noviembre/2020.

Resultados

La enfermedad metastásica cerebral representó el 4.7% de del total de pacientes tratados en un periodo de 23 meses de seguimiento. El cáncer de mama fue el tumor primario que presentó con mayor frecuencia, seguido de cáncer de pulmón. Para establecer el diagnóstico, se utilizó Resonancia Magnética (RMN) en un 69% de los pacienbtes. En cuanto al número de lesiones reportadas por imagen encontramos multiples lesiones en un 65% de nuestros pacientes. Sin diferencia porcentual significativa en el estado funcional de nuestros pacientes (KPS <70 en 52% vs KPS ≥70 en 48%). La presencia de enfermedad extracraneal fue mayor en los tumores renales y gastrointestinales, encontrandose de manera general en toda la población en un 51%. En las pacientes con cáncer de mama, el subtipo molecular triple negativo presentó mayor porcentaje de enfermedad metastásica cerebral 35.7%.

Dentro de las técnicas de tratamiento utilizadas la radioterapia convencional se utilizó en un 85.4% de nuestros pacientes, seguida de Radiocirugía (SRS) 12% y radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en un 2.4%

Conclusión

Este tipo de escalas nos permite estimar la sobrevida de nuestro paciente con base en sus características y de esta forma facilitarnos la toma de decisiones en cuanto al tipo de tratamiento que mas puede beneficiar al paciente.

Es una manera de optimizar los recursos, reservando tratamiento como SRS o VMAT con protección de hipocampo para pacientes con una expectativa de supervivencia mayor.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales son la complicación más temida del cáncer. Se considera la neoplasia intracraneal más común y pueden ocurrir hasta 10 veces más que los tumores primarios de SNC. Hasta un 10% de pacientes presentan metástasis sintomáticas de inicio, siendo la causa directa de muerte hasta en un 50%.

La incidencia de las metástasis cerebrales es desconocida, pero se estima se estima que es mayor a 200 mil casos por año en Estados Unidos.

El cáncer de mama y el cáncer de pulmón juntos representan aproximadamente el 60% de los casos. Existen otros cánceres como melanoma, riñón y los tumores germinales tienen predilección por sistema nervioso central (SNC). Hasta un 5% de las metástasis cerebrales provienen de un primario desconocido, esto a pesar de haber realizado una evaluación completa.

El término cerebro técnicamente incluye el cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico. Como el cerebro corresponde a la mayoría del volumen y por lo tanto, recibe la mayor parte de su suministro de sangre, es más común que aparezcan lesiones metastásicas en el parénquima cerebral.

La presentación clínica habitual es variable y depende de la localización, cuando se encuentra presente pueden iniciar con deterioro cognitivo y hemiparesia (60%), cefalea (50%), afasia (20%), crisis convulsivas (20%) alteraciones visuales y ataxia en un menor porcentaje. Sin embargo, hasta un 60-75% pueden estar asintomáticos al momento del diagnóstico.^{1,2}

El diagnóstico se establece por imagen, preferentemente resonancia magnética (RM) y como alternativa se puede utilizar la tomografía axial computada (TAC). Se observa como una lesión generalmente en la unión de la sustancia gris-blanca, que presenta realce al medio de contraste, con edema perilesional en un paciente con diagnóstico conocido de cáncer. El diagnóstico por histopatología se solicita sólo cuando no se tiene primario identificado o que los que se tiene duda del

diagnóstico (se prefiere por biopsia guiada por esterotáxia o resección de la lesión si quirúrgicamente accesible).^{2,3}

Se debe iniciar el manejo de estos pacientes con corticoesteroides, ya sea de manera oral siempre que sea posible o intravenosa para limitar el edema perilesional. Se prefiere la dexametasona por su vida media más larga y su bajo efecto mineralocorticoide.^{4,5}

Se pueden usar agentes hiperosmolares (manitol) para disminuir la presión intracraneal. Hasta un 40% de los pacientes presentará crisis convulsivas como síntoma inicial, en ellos indudablemente debemos utilizar tratamiento anticomisales. La profilaxis anticonvulsiva no tiene eficacia en este grupo de pacientes y se debe evitar ya que se asocia a un mayor número de efectos adversos.^{2,6}

El tratamiento quirúrgico esta recomendado para el alivio inmediato de la sintomatología causada por efecto de masa. Se prefiere en lesiones únicas fuera de áreas elocuentes y en las que sea factible su completa resección. En metástasis múltiples no existen estudios comparativos que sustenten el rol de la cirugía en estos pacientes.

Históricamente existe un rol limitado de la quimioterapia (QT) en el tratamiento de las metástasis cerebrales, debido a la barrera hematoencefálica, a excepción de los tumores germinales. Aunque existen múltiples estudios que evalúan la concurrencia QT/RT, ninguno ha demostrado un beneficio clínico en disminuir los síntomas neurológicos en comparación con la RT.^{7,8}

En el pasado, la sobrevida para estos pacientes era pobre, por lo que se tenía una opinión conservadora a cerca del tratamiento y se manejaban con cuidados de soporte.

Con los avances en el tratamiento sistémico y las nuevas tecnologías en el área de radioterapia, esta opinión se ha remplazado y se han visto en la necesidad de asignar un tratamiento en base a la sobrevida analizada por subgrupos.⁹

Se deben considerar diversos factores para determinar el tratamiento óptimo en cada paciente con enfermedad metastásica: el estado neurológico, la presencia de enfermedad extra craneal, el número y sitio de las metástasis, así como la sensibilidad del tumor primario a la quimioterapia y radioterapia.

Existen diversas escalas pronosticas para determinar la sobrevida en los pacientes con cáncer.

El trabajo original inició en 1997 cuando Gaspar et al. publicó el primer reporte de un índice pronóstico para pacientes con metástasis cerebrales: Análisis de particionamiento recursivo (Recursive Partitioning Analysis – RPA). A pesar de que fue aceptado rápidamente, tiene la debilidad que no es diagnóstico específico y sus datos se consideran antiguos y no toma en cuenta los avances actuales en los tratamientos.^{9,10}

La evaluación pronóstica por grados (Graded Prognostic Assessment – GPA) se posicionó posteriormente como el nuevo índice pronóstico para los pacientes con metástasis cerebrales. Esta escala fue desarrollado por Sperduto et al en 2008 a partir de una base de datos de 1,960 pacientes agrupados en 4 protocolos del

Grupo de Oncología Radioterápica (Radiation Therapy Oncology Group-RTOG) para pacientes con metástasis cerebrales, encontrando que éste nuevo índice es menos subjetivo comparado con el RPA, más cuantitativo y utiliza datos actuales de los ensayos aleatorizados. Los factores a tomar en cuenta fueron los siguientes: Edad, Sexo, KPS, presencia de enfermedad extracraneal y número de metástasis.¹¹

Para el 2012 esta escala fue re-definida, haciendo énfasis en los factores pronósticos asociados a la sobrevida basándose en un diagnóstico oncológico específico, se evaluó una base de datos multi-institucional de la RTOG, fueron 4,259 pacientes con enfermedad metastásica cerebral de cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, cánceres gastrointestinales, melanoma y cáncer de células renales. Se analizaron las variables clínicas significativas para cada neoplasia y se les asignó un puntaje (0-4). Consideraban que debido a la heterogeneidad de los pacientes con metástasis cerebrales no se deben tratar a todos de la misma manera, se debe individualizar cada caso ya que el resultado no depende sólo del diagnóstico primario si no, de los factores pronósticos asociados. Se observó que los pacientes con un puntaje de 0.0-1.0 a pesar del diagnóstico primario, su expectativa de vida es menor a 3 meses, por lo que debemos pensar para ellos un tratamiento más conservador. Sin embargo, para los pacientes con un puntaje >1.0 la sobrevida varia dependiendo del diagnóstico y en ellos podríamos pensar una estrategia de tratamiento más agresiva aunque la evidencia retrospectiva no demuestre mayor beneficio con este tipo de tratamientos, no obstante hay que recordar que este estudio tiene un

periodo de seguimiento largo y no toma en cuenta los avances médicos y tecnológicos en los tratamientos oncológicos.¹²

El estado funcional de los pacientes (KPS) es un factor pronóstico independientemente del diagnóstico.¹²

No existen estudios prospectivos en la población mexicana con enfermedad metastásica cerebral que evalúen estos factores pronósticos asociados a la sobrevida.

El objetivo de este informe es conocer los datos en la población mexicana, para así actualizar nuestra información, evaluar y validar el impacto clínico de estas escalas, así como su uso en la práctica para la toma de decisiones en cuanto al tipo de tratamiento que se ofrece en base a estos factores.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa

Las características clínicas de los pacientes con metástasis cerebrales de nuestro centro así como los factores pronósticos para sobrevida difieren de los reportados en la literatura.

Hipótesis Nula

Las características clínicas de los pacientes con metástasis cerebrales de nuestro centro así como los factores pronósticos para sobrevida son similares a los reportados en la literatura.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo Primario

Describir las características clínicas y demográficas evaluadas en la escala GPA-diagnóstico específica de los pacientes con metástasis cerebrales valorados en el área de radioterapia de nuestro centro.

- a. Edad
- b. Sexo
- c. Diagnostico oncológico
- d. Escala de rendimiento de Karnofsky: forma estándar de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. Los puntajes de la escala oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto

significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas.

- e. Numero de metástasis craneales
- f. Metástasis extracraneales: presencia o ausencia de metástasis extracraneales documentadas por clínica o un estudio de imagen.
- g. Tamaño de la metástasis de mayor diámetro intracraneal reportado en centímetros
- h. Escala DS-GPA: sistema pronostico más reciente y comúnmente utilizado para estimar la sobrevida en paciente con metástasis cerebrales de forma diagnostico específica.
- i. Tratamiento que recibe el paciente para las metástasis cerebrales.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de Estudio

Estudio ambispectivo, observacional y descriptivo en el cual los sujetos de estudio serán todos los pacientes valorados en el Servicio de Oncología en el área de radioterapia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico de metástasis cerebrales entre 01/Enero/2019 al 01/Noviembre/2020.

Ubicación Geográfica

La ciudad de Monterrey se ubica a una altura de 534 metros sobre el nivel del mar, latitud 25.6714, longitud -100.309, coordenadas geográficas 25°40'17" norte, 100°18'32" oeste, clasificación climática Köppen BSh.

Criterios de Inclusión

Hombres y mujeres mayores de 18 años edad con diagnóstico de cáncer metastásico a cerebro documentado por imagen y con cáncer de primario conocido valorados en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" entre 01/Enero/2019 al 01/Noviembre/2020.

Criterios de Exclusión

Hombres y mujeres menores de 18 años edad o los caso que no se valoraron en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" entre 01/Enero/2019 al 01/Noviembre/2020.

Criterios de eliminación

Expedientes incompletos.

Tamaño de Muestra

Debido a la naturaleza descriptiva y exploratoria del presente estudio, realizar un cálculo de tamaño de muestra para comprobar una hipótesis específica no es requisito.

Se procederá a realizar un muestreo a conveniencia del universo completo de pacientes con enfermedad metastásica cerebral de 01/Enero/2019 a 01/Noviembre/2020

DESCRIPCIÓN PROCEDURAL

Procedimiento

Posterior a cada consulta de primera vez de los pacientes que acuden a valoración por diagnóstico de metástasis cerebrales a la consulta de Radio oncología se registrarán los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico oncológico, escala de rendimiento Karnofsky, número de metástasis craneales, metástasis extracraneales, tamaño de la metástasis de mayor diámetro intracraneal en centímetros, puntaje de escala DS-GPA, tratamiento recibido para las metástasis cerebrales. Posterior a la fase de reclutamiento se realizará un análisis de supervivencia a los 6 meses y a los 12 meses por medio del seguimiento clínico y expediente por parte del equipo investigador. Sólo el equipo investigador tendrá acceso a la información obtenida y dicha información no contendrá el nombre

completo ni su domicilio y en su lugar se utilizará el número de registro como mecanismo de identificación de los sujetos en estudio.

Proceso de obtención de consentimiento informado

Se obtendrá el consentimiento informado en los pacientes a enrolar de manera prospectiva, se le explicará a los pacientes que sus datos demográficos se utilizarán de manera anónima para análisis estadísticos del centro. Para proteger la confidencialidad de la información sólo el equipo investigador tendrá acceso a la información obtenida y dicha información no contendrá el nombre completo ni su domicilio y en su lugar se utilizará el número de registro como mecanismo de identificación de los sujetos en estudio

Plan de Análisis Estadístico

Cada variable será incluida en una base de datos en Excel (Microsoft Office 2018) y analizada con el software SPSS versión 20 (IBM Corp. 1989 – 2011). La normalidad será estudiada usando la prueba Kolmogorov Smirnov. Las variables categóricas serán presentadas como porcentaje y frecuencia y las variables continuas como desviación estándar (\pm) o mediana y rango máximo y mínimo. La pruebas de T de student y U Mann-Whitney serán usadas para comparar las variables cuantitativas de acuerdo a la normalidad. Las variables categóricas serán comparadas con χ^2 . Una p significativa a dos colas <0.05 será considerada estadísticamente significativa.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

En el Hospital Universtario se administraron 2,628 tratamientos con radioterapia en un periodo de 23 meses. La enfermedad metastásica cerebral representó el 4.7% del total de estos tratamientos. A continuación presentamos las características de nuestra población con enfermedad metastásica cererbal (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales de todos los pacientes tratados	
Total de pacientes tratados en 23 meses	124
Edad (media)	54.6 años (23-89)
Género	
▪ Mujer	76 (61.2%)
Hombre	48 (38.7%)
Estado funcional	
▪ KPS ≥70	53 (47.3%)
▪ KPS <70	59 (52.6%)
Sitio primario	
▪ Mama	44 (35.4%)
▪ Pulmón	31 (25%)
▪ Riñón	18 (14.5%)
▪ Melanoma	8 (6.4%)
▪ Gastrointestinal	7 (5.6%)
▪ Otros	16 (12.9%)
No. Metástasis	
▪ 1	34 (35%)
▪ 2-5	41 (42.2%)
▪ 6-10	13 (13.4%)
▪ >10	9 (9.2%)
Método de imagen	
▪ TAC	33 (28.6%)
▪ RMN	79 (68.6%)
▪ PET	3 (2.6%)
Tamaño de la lesión mayor (media en cm)	3.07 cm (0.5-9.0cm)
Enfermedad extracraneal	
▪ Si	61 (51.2%)
▪ No	58 (48.7%)
Tratamiento	
▪ RT convencional (holocraneo)	106 (85.4%)
▪ Radiocirugía	15 (12%)
▪ Tomoterapia	3 (2.4%)
▪ Re-irradiación	7 (5.6%)

Del total de pacientes tratados por metástasis cerebrales, 16 pacientes no fueron candidatos para calcular la escala GPA-DS ya que presentaban otros diagnósticos no referenciados en esta escala.

De los 108 pacientes restantes restantes, solamente en 76 pacientes se pudieron obtener los datos necesarios para aplicar poder aplicar la escala GPA-DS (Tabla 2.)

Encontramos que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama presentaron un puntaje de 1.5 a 2.0 con una sobrevida reportada en la literatura de 3.7 meses. En cuanto a tumores primarios restantes (pulmón, riñón, melanoma y gastrointestinales) se observó un puntaje menor 0.0 a 1.0 en la mayoría de los pacientes, con una peor sobrevida reportada en la literatura de 3-3.4 meses (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la Escala GPS-DS									
Tumor primario	N	Puntaje							
		0.0-1.0	SGm	1.5-2.0	SGm	2.5-3.0	SGm	3.5-4.0	SGm
Mama	28	5	3.4m	9	7.7m	8	15.1m	6	25.3m
Pulmón	22	8	3m	7	5.5m	6	9.4m	1	14.8m
Riñón	16	6	3.3m	5	7.3m	3	11.3m	2	14.8m
Melanoma	5	1	3.4m	4	4.7m	-	-	-	-
		0.0-1.0	SGm	2	SGm	3	SGm	4	SGm
Gastrointesintal	5	5	3.1	-	-	-	-	-	-

SGm: Sobrevida General media, reportada en meses

Se presentarán a continuación las características clinico-patológicas de nuestra población en base a cada sitio primario. (Tabla 3,4,5,6,7)

Tabla 3. Características de las pacientes con cáncer de mama	
Edad (media)	65.5 años
Lateralidad	
▪ Derecha	16 (37.2%)
▪ Izquierda	23 (53.4%)
▪ Bilateral	1 (2.3%)
▪ No especificado	4 (9.3%)
Estado funcional	
▪ KPS \geq 70	23 (74.1%)
▪ KPS <70	8 (25.8%)
Subtipo molecular	
▪ RH (+) Her2 (-)	7 (25%)
▪ RH (+) Her2 (+)	7 (25%)
▪ RH (-) Her2 (+)	4 (14.2%)
▪ RH (-) Her2 (-)	10 (35.7%)
No. Metástasis	
▪ 1	5 (17.2%)
▪ 2-5	12 (41.3%)
▪ 6-10	6 (20.6%)
▪ >10	2 (6.8%)
▪ Desconocido	4 (13.7%)
Tamaño de la lesión mayor (media en cm)	2.46 cm
Enfermedad extracraneal	
▪ Si	16 (51.6%)
▪ No	13 (41.9%)
▪ Desconocido	2 (6.4%)
Tratamiento	
▪ RT convencional (holocraneo)	37 (84%)
▪ Radiocirugía	5 (11.3%)
▪ Tomoterapia	2 (4.5%)
▪ Re-irradiación	3 (6.8%)

Tabla 4. Características de las pacientes con cáncer de pulmón

Edad (media)	60.1 años
Género	
▪ Mujer	11 (35.4%)
▪ Hombre	20 (64.5%)
Estado funcional	
▪ KPS \geq 70	10 (45.4%)
▪ KPS <70	12 (54.5%)
No. Metástasis	
▪ 1	8 (34.7%)
▪ 2-5	7 (30.4%)
▪ 6-10	3 (13%)
▪ >10	4 (17.3%)
Tamaño de la lesión mayor (media en cm)	2.73 cm
Enfermedad extracraneal	
▪ Si	11 (45.8%)
▪ No	13 (54.1%)
Tratamiento	
▪ RT convencional (holocraneo)	30 (96.7%)
▪ Radiocirugía	1 (3.2%)
▪ Tomoterapia	0
▪ Re-irradiación	0

Tabla 5. Características de las pacientes con cáncer de renal

Edad (media)	49.5 años
Género	
▪ Mujer	6 (33.3%)
▪ Hombre	12 (66.6%)
Estado funcional	
▪ KPS \geq 70	9 (56.2%)
▪ KPS <70	7 (43.7%)
No. Metástasis	
▪ 1	7 (46.6%)
▪ 2-5	6 (40%)
▪ 6-10	1 (6.6%)
▪ >10	1 (6.6%)
Tamaño de la lesión mayor (media en cm)	2.52 cm
Enfermedad extracraneal	
▪ Si	12 (75%)
▪ No	4 (25%)
Tratamiento	
▪ RT convencional (holocraneo)	10 (55.5%)
▪ Radiocirugía	5 (27.7%)
▪ Tomoterapia	1 (5.5%)

Tabla 6. Características de las pacientes con melanoma	
Edad (media)	58.6 años
Género	2 (11.1%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mujer ▪ Hombre 	1 (20%) 4 (80%)
Estado funcional	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ KPS \geq70 ▪ KPS <70 	3 (60%) 2 (40%)
No. Metástasis	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 ▪ 2-5 ▪ 6-10 ▪ >10 	1 (20%) 3 (60%) 1 (20%) 0
Tamaño de la lesión mayor (media en cm)	3.12 cm
Enfermedad extracraneal	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	2 (40%) 3 (60%)
Tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT convencional (holocraneo) ▪ Radiocirugía ▪ Tomoterapia ▪ Re-irradiación 	5 (100%) 0 0 1

Tabla 7. Características de las pacientes con tumores gastrointestinales	
Edad (media)	63.8 años
Género	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mujer ▪ Hombre 	1 (20%) 4 (80%)
Estado funcional	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ KPS \geq70 ▪ KPS <70 	1 (20%) 4 (80%)
No. Metástasis	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 ▪ 2-5 ▪ 6-10 ▪ >10 ▪ Desconocido 	3 (60%) 1 (20%) 0 0 1 (20%)
Tamaño de la lesión mayor (media en cm)	6.5 cm
Enfermedad extracraneal	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	4 (80%) 1 (20%)
Tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT convencional (holocraneo) ▪ Radiocirugía ▪ Tomoterapia ▪ Re-irradiación 	4 (80%) 1 (20%) 0 0

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La enfermedad metastásica cerebral representó el 4.7% de del total de pacientes tratados con radioterapia en el Centro Universitario contra el Cáncer de la Universidad Autónoma de Nuevo León en un periodo de 23 meses de seguimiento.

En esta revisión el género femenino se presentó con mayor frecuencia en un 61.2%.

La edad promedio en nuestra población fue de 55 años con un rango de 23 a 89 años, encontrando menor edad en los pacientes con cáncer renal. Es bien sabido que en el cáncer de pulmón, la edad es considerado un factor pronóstico fuerte para sobrevida, sin embargo en las otras neoplasias no juega el mismo papel, por lo tanto la edad no debe tomarse en cuenta como único factor para determinar un tratamiento en las neoplasias no pulmonares.

El tumor primario mas común reportado en la literatura es pulmón en un 50%, seguido de mama 20%, melanoma 10% y colon 5%.

En nuestra población, a diferencia de lo reportado, encontramos el cáncer de mama como el tumor primario más común con enfermedad metastásica cerebral en un 35.4%, seguido de cáncer de pulmón en un 25%, riñón 14.5%, melanoma 6.4%, GI 5.6% y otros primarios 12.9%. Sin embargo, este dato pudiera estar sesgado, ya que nuestro centro es referencia del noreste para

tumores de la mujer, principalmente cáncer de mama, lo que pudiera explicar el mayor porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales y primarios de mama.

Generalmente la enfermedad metastásica cerebral se presentan con múltiples lesiones en un mayor porcentaje comparado con lesiones únicas. En nuestra población encontramos lesiones únicas en un 35% y >1 lesión en un 65%, lo que concuerda con lo descrito en la literatura. Se sabe que el número de lesiones es factor pronóstico para cáncer de pulmón, renal y melanoma, pero no para cáncer de mama y tumores GI, por lo que el número de metástasis no debe ser una limitante para ofrecer tratamiento más radical.

Por otro lado, el estado funcional, es un factor pronóstico independiente en este grupo de pacientes, se debe evaluar y documentar con precisión para tomar decisiones en cuanto al manejo. En nuestra población encontramos ligeramente mayor el porcentaje de pacientes con estado funcional bajo: KPS <70 (52.3%) vs KPS \geq 70 (47.6%), siendo los pacientes con cáncer de mama los que tenían un mejor estado funcional y los pacientes con tumores gastrointestinales se presentaron con un KPS menor, esto debido a la agresividad en la presentación de este tipo de tumores.

Dentro de los métodos empleados para el diagnóstico, se utilizó RMN en un 69% de los pacientes, seguido por TAC en un 29% y PET 3%. Sabemos que la elección del método de imagen depende de diversos factores, principalmente la disponibilidad en cada centro así como el recurso económico de cada paciente para acceder a ellos.

La presencia de enfermedad extracraneal es un factor pronóstico en cáncer de pulmón, pero no para los otros primarios. De manera general encontramos en nuestra población la presencia de enfermedad extracraneal en un 51%, con mayor incidencia en primarios riñón y tumores gastrointestinales, siendo este dato esperado debido a la historia natural agresiva de estas neoplasias.

El papel pronóstico de la enfermedad extracraneal en neoplasias no pulmonares aún no está establecido, por lo que no debería considerarse un factor decisivo único para no otorgar tratamiento a la enfermedad metastásica cerebral.

En las pacientes con cáncer de mama, el subtipo molecular juega un papel importante en el pronóstico para la supervivencia, siendo el subtipo triple negativo el de peor pronóstico. Dentro de nuestras pacientes con cáncer de mama, las pacientes con subtipo molecular triple negativo presentaron el mayor porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica cerebral en un 35.7%, seguido de un 25% respectivamente para los triple positivos y Luminal A, y finalmente 15.4% Her2.

En cuanto a la modalidad de tratamiento empleada, la radioterapia a holocrano con técnica convencional (2D) se utilizó en la mayoría de los pacientes en nuestro centro 85.4%, seguido de SRS en un 12% y finalmente técnicas de intensidad modulada (holocraneo con protección a hipocampos) en un 2.4%.

La dosis más frecuentemente utilizada en la técnica convencional fue 30 Gy en 10 fracciones seguido de 20 Gy en 5 fracciones.

El rango de dosis utilizado en SRS fue de 18 a 25 Gy en 1-5 fracciones, sin embargo no estaba reportado en todos los pacientes. El uso de SRS se vió con mayor frecuencia utilizado en las pacientes con cáncer renal, no se encontró una razón específica.

En las técnicas de intensidad modulada tratamiento a holocraneo con protección a hipocampos (Tomoterapia) se utilizó la dosis de 30 Gy en 10 fracciones. Un 5.6% de los pacientes se re-irradiacion, pero debido a que en la mayoría se hizo de manera externa, desconocemos la dosis y la técnica utilizada.

Si bien no hay un estándar en cuanto a la técnica de tratatamiento, es importante considerar en nuestro centro, que a pesar que más del 60% de los pacientes pudieran haber tenido indicación para un tratamiento con SRS o técnicas con protección a hipocampos, la situación económica es la principal razón por lo que se decide su tratamiento en técnica convencional, aun sabiendo las consecuencias a largo plazo de la radioterapia a holocraneo, principalmente el deterioro neurocognitivo, sobretodo en los pacientes jóvenes y en los que se espera una mayor sobrevida.

CAPÍTULO XIII

CONCLUSIÓN

El uso de este tipo de escalas nos permite estimar la sobrevida de nuestro paciente con base en sus características y de esta forma facilitarnos la toma de decisiones en cuanto al tipo de tratamiento que mas puede beneficiar al paciente.

En nuestro centro podriamos utilizarlas como una manera para ptimizar los recursos, reservando tratamiento como SRS o VMAT con protección de hipocampo para pacientes con una expectativa de supervivencia mayor.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Guidelines Version 2.2020 Central Nervous System Cancers
2. <https://radiopaedia.org/articles/brain-metastases>
3. Nguyen, T., & DeAngelis, L. M. (2004). Treatment of brain metastases. *J Support Oncol*, 2(5), 405-410.
4. Matthew C. Ward. (2018). *Essentials of Clinical Radiation Oncology*. New York: Demos medical.
5. Vecht, C. J., Hovestadt, A., Verbiest, H. B. C., Van Vliet, J. J., & Van Putten, W. L. J. (1994). Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: A randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*, 44(4), 675-675.
6. Olson, J. J., Kalkanis, S. N., & Ryken, T. C. (2019). Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines for the treatment of adults with metastatic brain tumors: executive summary. *Neurosurgery*, 84(3), 550-552.
7. Chang, S. M., Messersmith, H., Ahluwalia, M., Andrews, D., Brastianos, P. K., Gaspar, L. E., ... & Maues, J. (2019). Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNO and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines. *Neuro-oncology*, 21(4), 424-427.

8. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., ... & Young, B. (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New England Journal of Medicine*, 322(8), 494-500.
9. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Dempsey, R. J., Mohiuddin, M., Kryscio, R. J., ... & Young, B. (1998). Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama*, 280(17), 1485-1489.
10. Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., McKenna, W. G., & Byhardt, R. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37(4), 745–751.
11. Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M., & Curran, W. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 70(2), 510-514.
12. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., ... & Bhatt, A. (2012). Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 30(4), 419.

CAPÍTULO X

RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO

Silvia Estela Haces Rodríguez

Candidato para el Grado de Especialista en Radio Oncología

Tesis: ENFERMEDAD METASTÁSICA CEREBRAL EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DEL NORESTE DE MÉXICO: FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A SOBREVIVENCIA

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en Cd. Victoria, Tamaulipas, hijo de Pedro Antonio Haces Guillén y Silvia Estela Rodríguez de la Garza

Educación: Ingresó a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León en el año 2008, concluyendo la carrera de MCP en Julio 2014. Servicio Social como coordinadora de estudios de la industria de Julio 2014 a Julio 2015 en el CIPTIR, en el Hospital Universitario UANL a cargo del Dr. Adrián Rendón.



CENTRO UNIVERSITARIO
CONTRA EL CÁNCER
U A N L

HOSPITAL UNIVERSITARIO
"Dr. José Eleuterio González"



Of. No. ONCO-245/20.

DR. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado
Presente.-

A través de la presente certifico que la tesis de la **DRA. SILVIA ESTELA HACES RODRÍGUEZ**, residente de la Especialidad en Radio Oncología fue sometida a análisis por medio del Programa de Originalidad Turnitin obteniendo los siguientes resultados:

TITULO DE TESIS	FECHA DEL PROCESO	IDENTIFICADOR	No. DE PALABRAS	% DEL INDICE DE SIMILITUD
Enfermedad metastásica cerebral en un hospital de referencia del Noreste de México: Factores pronósticos asociados a sobrevida.	15/Dic/2020	1475938840	3245	18%

Por tal motivo se considera que el presente documento cuenta con la suficiente originalidad para no considerar evidencia de plagio. Agradeciendo las atenciones para la presente, quedo de usted.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L. 16 de Diciembre del 2020.




DR. JOSÉ LUIS GONZÁLEZ VELA
Jefe de Enseñanza e Investigación
Del Servicio de Oncología

CENTRO UNIVERSITARIO
CONTRA EL CÁNCER
U A N L

Vo. Bo.


DR. med. OSCAR VIDAL GUTIÉRREZ
Jefe del Servicio de Oncología

c.c.p. Archivo.


Informe de Originalidad Turnitin

Tesis por Silvia Estela Haces Rodriguez

Desde Silvia Estela Haces Rodriguez
(Oncologia)Procesado el 15-dic.-2020 11:35 a. m.
CST
Identificador: 1475938840
Número de palabras: 3245

Índice de similitud 18%	Similitud según fuente	
	Internet Sources:	14%
	Publicaciones:	6%
	Trabajos del estudiante:	7%

fuentes:

- 1 2% match (trabajos de los estudiantes desde 12-dic.-2020)
Clase: Oncologia
Ejercicio: Carlos E. Salazar Mejía
Nº del trabajo: [1473273693](#)

- 2 2% match (trabajos de los estudiantes desde 09-jul.-2020)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2020-07-09](#)

- 3 1% match (Internet desde 08-ene.-2017)
<http://docplayer.es/17438556-Supervivencia-en-pacientes-con-metastasis-cerebrales-tratados-con-radioterapia-holoencefalica-en-el-instituto-nacional-de-cancerologia.html>

- 4 1% match (Internet desde 27-mar.-2020)
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?expand=K>

- 5 1% match (Internet desde 31-oct.-2006)
http://history.secondserver.net/index.php/Release_Notes

- 6 1% match (Internet desde 13-nov.-2020)
https://seom.org/images/CCC_Casos_Clinicos_Oncologia_2019.pdf

- 7 1% match (trabajos de los estudiantes desde 29-abr.-2014)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2014-04-29](#)

- 8 1% match (trabajos de los estudiantes desde 09-dic.-2020)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2020-12-09](#)

- 9 1% match (Internet desde 06-mar.-2017)
http://www.medicina.uanl.mx/congreso/wp-content/uploads/2017/02/suplemento_2015.pdf

- 10 1% match (Internet desde 05-mar.-2020)
http://epharm.elsevier.es/content/lascondes_28_03/files/assets/common/downloads/lascondes_28_03.pdf

- 11 1% match (Internet desde 16-abr.-2018)
http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/3199/Tesis%20de%20Maestria_MILADY%20JAHAIIRA%20ROMERO%20PLASENCIA%20isAllowed=y&sequence=1

- 12 < 1% match (Internet desde 27-mar.-2020)
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?expand=E>

- 13 < 1% match (Internet desde 01-jul.-2003)
http://www.imss.gob.mx/nr/imss/cicbis/consulta_archivos/ConsultaMedicamentos_archivos/grupos/Grupo%2017%20Oncolog%EDa.html

- 14 < 1% match (Internet desde 25-may.-2016)
<http://myslide.es/documents/pautas-en-oncologia-diagnosticotratamiento-y-seguimiento-del-cancer.html>

- 15 < 1% match (Internet desde 19-oct.-2013)
<http://neurowikia.es/content/met%C3%A1stasis-cerebrales>

- 16 < 1% match (Internet desde 23-nov.-2018)

<https://eprints.ucm.es/50166/1/T40664.pdf>

-
- 17** < 1% match (publicaciones)
Andrés Vargas, Carlos Conill, Eugènia Verger. "El rol de la radioterapia holocraneal en los pacientes de mal pronóstico con metástasis cerebrales", Medicina Paliativa, 2018
-
- 18** < 1% match (publicaciones)
Lida Velazque Rojas, Gisele Dalben da Silva. "Displasia ectodérmica hipohidróica: características clínicas y radiográficas", Revista Odontológica Mexicana, 2015
-
- 19** < 1% match (Internet desde 16-mar.-2016)
<http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/biblioteca/digital/bitstream/handle/231104/1758/Ensayo%20cl%c3%adnico%20aleatorio%2c%20doble%20cieg%20isAllowed=y&sequence=1>
-
- 20** < 1% match (Internet desde 18-may.-2020)
<https://issuu.com/utrgv/docs/2019-symposium-program>
-
- 21** < 1% match (Internet desde 23-oct.-2020)
<https://docs.google.com/document/d/1vldHnWd7cbEaillJCo2eV8sIIlRUMafEg1uwcun-jOUk/edit>
-
- 22** < 1% match (Internet desde 26-jul.-2020)
<https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?lang=en&q=mh%3A%22Diabetes+Insipidus%2Fetiology%22>
-
- 23** < 1% match (Internet desde 17-nov.-2018)
<http://pesquisa.bvs.br/aps/?lang=en&q=au%3A%22Calder%C3%B3n-Garcidue%C3%B1as%2C+Ana%22>
-
- 24** < 1% match (Internet desde 06-dic.-2002)
<http://www.xunta.es/conselle/fm/spe/dxfo/sxfo/espec/SATR30.HTM>
-
- 25** < 1% match (Internet desde 17-jun.-2003)
<http://www.hp.es/go/consultoria/htm/urgencias.htm>
-
- 26** < 1% match (Internet desde 04-abr.-2020)
<http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/5058/1/218334.pdf>
-
- 27** < 1% match (Internet desde 10-dic.-2020)
https://inba.info/fundamentosdeoncologia-dr-edwin-cevallos-imss_58937d5fb6d87fc0388b4a2c.html
-
- 28** < 1% match (Internet desde 18-ago.-2020)
<https://worldwidescience.org/topicpages/m/microchannel+array+mama.html>
-
- 29** < 1% match (Internet desde 17-oct.-2020)
<https://aprenderly.com/doc/1915700/revisiones-en-c%C3%A1ncer-2012---sociedad-andaluza-de-cancerol...>
-
- 30** < 1% match (publicaciones)
M. Casado Jiménez, D. Büchser García, J.A. Cruz Conde, M.T. Murillo González. "Protocolo de tratamiento paliativo radioterápico en enfermedades oncológicas. Indicaciones. Pautas terapéuticas", Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2017
-
- 31** < 1% match (Internet desde 08-dic.-2020)
https://inba.info/medicina-merck-17ed_584c04f0b6d87fa7438b4dde.html
-
- 32** < 1% match (Internet desde 27-nov.-2020)
https://documentop.com/suplemento-especial-de-la-revista-salud-publica-tomatelo-a-pecho_5a003f2e1723dd95ce875f65.html
-
- 33** < 1% match (publicaciones)
Arnaldo Marín, Alex Renner, Laura Itriago, Manuel Álvarez. "METÁSTASIS CEREBRALES: UNA MIRADA BIOLÓGICA Y CLÍNICA", Revista Médica Clínica Las Condes, 2017
-

34 < 1% match (publicaciones)

Jesús Cárdenas-Sánchez, Juan Enrique Bargalló-Rocha, Verónica Bautista Piña, Guadalupe Cervantes-Sánchez et al. "Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario", Gaceta Mexicana de Oncología, 2018

texto del trabajo:

**8UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN FACULTAD DE MEDICINA Y
HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Enfermedad metastásica cerebral

23en un hospital de referencia del noreste de México:

factores pronósticos asociados a sobrevida Director: Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez Co-Director: Dr. Rafael Piñero Retif Tesista Silvia Estela Haces Rodríguez

**20Servicio de Oncología Centro Universitario Contra el Cáncer Monterrey, N.L.
México.**

Octubre 2020 Capítulo I 1. Introducción Las metástasis cerebrales son la complicación más temida del cáncer. Se considera la neoplasia intracraneal más común y pueden ocurrir hasta

2910 veces más que los tumores primarios de SNC.

Hasta un 10% de pacientes presentan metástasis sintomáticas de inicio, siendo la causa directa de muerte hasta en un 50%. La incidencia de las metástasis cerebrales es desconocida, pero se estima se estima que es mayor a 200 mil casos por año en Estados Unidos.

22El cáncer de mama y el cáncer de pulmón

juntos representan aproximadamente el 60% de los casos. Existen otros cánceres como melanoma, riñón y los tumores germinales tienen predilección por

6sistema nervioso central (SNC). Hasta un 5% de las metástasis

cerebrales provienen de un primario desconocido, esto a pesar de haber realizado una evaluación completa. El término cerebro técnicamente incluye

12el cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico. Como el cerebro corresponde a la mayoría del volumen y

por lo tanto, recibe la mayor parte de su suministro de sangre, es más común que aparezcan lesiones metastásicas en el parénquima cerebral. La presentación clínica habitual es variable y depende de la localización, cuando se encuentra presente pueden iniciar con deterioro cognitivo y hemiparesia (60%), cefalea (50%), afasia (20%), crisis convulsivas (20%) alteraciones visuales y ataxia en un menor porcentaje. Sin embargo, hasta un 60-75% pueden estar asintomáticos al momento del diagnóstico. 1,2 El diagnóstico se establece por imagen, preferentemente resonancia magnética (RM) y como alternativa se puede utilizar la tomografía axial computada (TAC). Se observa como una lesión

30generalmente en la unión de la sustancia gris-blanca,

que presenta realce al medio de contraste, con edema perilesional en un paciente con diagnóstico conocido de cáncer. El diagnóstico por histopatología se solicita sólo cuando no se tiene primario identificado o que los que se tiene duda del diagnóstico (se prefiere por biopsia guiada por esterotáxia o resección de la lesión si quirúrgicamente accesible). 2,3 Se debe iniciar el manejo de estos pacientes con corticoesteroides, ya sea de manera oral siempre que sea posible o intravenosa para limitar el edema perilesional. Se prefiere la dexametasona por su vida media más larga y su bajo efecto mineralocorticoide.4,5 Se pueden usar

agentes hiperosmolares (manitol) para disminuir la presión intracraneal. Hasta un 40% de los pacientes presentará crisis convulsivas como síntoma inicial, en ellos indudablemente debemos utilizar tratamiento anticonvulsivos. La profilaxis anticonvulsiva no tiene eficacia en este grupo de pacientes y se debe evitar

14ya que se asocia a un mayor número de efectos adversos.

2,6 2 Versión 1.1 El tratamiento quirúrgico está recomendado para el alivio inmediato de la sintomatología causada por efecto de masa. Se prefiere en lesiones únicas fuera de áreas elocuentes y en las que sea factible su completa resección. En metástasis múltiples no existen estudios comparativos que sustenten el rol de la cirugía en estos pacientes. Históricamente existe un rol limitado

15de la quimioterapia (QT) en el tratamiento de las metástasis cerebrales, debido a la

barrera hematoencefálica, a excepción de los tumores germinales. Aunque

6existen múltiples estudios que evalúan la

conurrencia QT/RT, ninguno ha demostrado un beneficio clínico en disminuir los síntomas neurológicos en comparación con la RT. 7,8 En el pasado, la sobrevida para estos pacientes era pobre, por lo que se tenía una opinión conservadora a cerca del tratamiento y se manejaban con cuidados de soporte. Con los avances en el tratamiento sistémico y

24las nuevas tecnologías en el área de radioterapia, esta opinión se

ha remplazado y se han visto en la necesidad de asignar un tratamiento en base a la sobrevida analizada por subgrupos. 9 Se deben considerar diversos factores para determinar el tratamiento óptimo en cada paciente con enfermedad metastásica: el estado neurológico, la presencia de enfermedad extra craneal, el número y sitio de las metástasis, así como la sensibilidad del tumor primario a la quimioterapia y radioterapia. Existen diversas escalas pronósticas para determinar la sobrevida en los pacientes con cáncer. El trabajo original inició en 1997 cuando Gaspar et al. publicó el primer reporte de un índice pronóstico para pacientes con metástasis cerebrales: Análisis de particionamiento recursivo (Recursive Partitioning Analysis – RPA). A pesar de que fue aceptado rápidamente, tiene la debilidad que no es diagnóstico específico y sus datos se consideran antiguos y no toma en cuenta los avances actuales en los tratamientos. 9,10 La evaluación pronóstica por grados (Graded Prognostic Assessment – GPA) se posicionó posteriormente como el nuevo índice pronóstico para los

33pacientes con metástasis cerebrales. Esta escala fue desarrollado por

Sperduto et al en 2008

16a partir de una base de datos de 1, 960 pacientes

agrupados en 4 protocolos del Grupo de Oncología Radioterápica (Radiation Therapy Oncology Group- RTOG) para pacientes con metástasis cerebrales, encontrando que éste nuevo índice es menos subjetivo comparado con el RPA, más cuantitativo y utiliza datos actuales de los ensayos aleatorizados. Los factores a tomar en cuenta fueron los siguientes: Edad, Sexo, KPS, presencia de enfermedad extracraneal y número de metástasis.11 Para el 2012 esta escala fue re-definida, haciendo énfasis en los factores pronósticos asociados a la sobrevida basándose en un diagnóstico oncológico específico, se evaluó una base de datos multi-institucional de la RTOG, fueron 4,259 pacientes con enfermedad metastásica cerebral de

13cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas,

cánceres gastrointestinales,

31melanoma y cáncer de células renales.

Se analizaron las variables clínicas significativas para cada neoplasia y se les asignó un puntaje (0-4). Consideraban que

10 debido a la heterogeneidad de los pacientes con metástasis cerebrales

no se deben tratar a todos de la misma manera, se debe individualizar cada caso ya que el resultado no depende solamente del diagnóstico primario si no, de los factores pronósticos asociados. Se observó que los pacientes con un puntaje de 0.0-1.0 a pesar del diagnóstico primario, su expectativa de vida es menor a 3 meses, por lo que debemos pensar para ellos un tratamiento más conservador. Sin embargo, para los pacientes con un puntaje >1.0 la sobrevida varía dependiendo del diagnóstico y en ellos podríamos pensar una estrategia de tratamiento más agresiva aunque la evidencia retrospectiva no demuestre mayor beneficio con este tipo de tratamientos, no obstante hay que recordar que este estudio tiene un periodo de seguimiento largo y no toma en cuenta los avances médicos y tecnológicos en los tratamientos oncológicos. 12 El estado funcional de los pacientes (KPS) es un factor pronóstico independientemente del diagnóstico. 12 No existen estudios prospectivos en la población mexicana con enfermedad metastásica cerebral que evalúen estos factores pronósticos asociados a la sobrevida. El objetivo de este informe es conocer los datos en la población mexicana, para así actualizar nuestra información, evaluar y validar el impacto clínico de estas escalas, así como su uso en la práctica

10 para la toma de decisiones en cuanto al tipo de tratamiento que se

ofrece en base a estos factores. Capítulo II 2. Hipótesis Hipótesis Alternativa Las

3 características clínicas de los pacientes con metástasis cerebrales

de nuestro centro así como los factores pronósticos para sobrevida difieren de los reportados en la literatura. Hipótesis Nula Las

3 características clínicas de los pacientes con metástasis cerebrales

de nuestro centro así como los factores pronósticos para sobrevida

3 son similares a los reportados en la literatura.

Capítulo III 3. Objetivos Objetivo Primario Describir las características clínicas y demográficas evaluadas en la escala GPA- diagnóstico específica

3 de los pacientes con metástasis cerebrales valorados en el área de radioterapia

de nuestro centro. a. Edad b. Sexo c. Diagnóstico oncológico d. Escala de rendimiento de Karnofsky:

4 forma estándar de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. Los puntajes de la escala oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas.

e. Numero de metástasis craneales f. Metástasis extracraneales: presencia o ausencia de metástasis extracraneales documentadas por clínica o un estudio de imagen. g. Tamaño de la metástasis de mayor diámetro intracraneal reportado en centímetros h. Escala DS-GPA: sistema pronóstico más reciente y comúnmente utilizado para estimar la sobrevida en paciente con metástasis cerebrales de forma diagnóstico específica. i. Tratamiento que recibe el paciente para las metástasis cerebrales. Capítulo IV 4. Material y Métodos 4.1 Población de

1 Estudio Estudio ambispectivo, observacional y descriptivo en el cual los sujetos de estudio

serán todos los pacientes valorados en el Servicio de Oncología

9 en el área de radioterapia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" con diagnóstico de

metástasis cerebrales entre 01/Enero/2019 al 01/Noviembre/2020. 4.2

1Ubicación Geográfica La ciudad de Monterrey se ubica a una altura de 534 metros sobre el nivel del mar, latitud 25.6714, longitud -100.309, coordenadas geográficas 25°40'17" norte, 100°18'32" oeste, clasificación climática Köppen BSh. 4.3 Criterios de Inclusión Hombres y mujeres mayores de 18 años edad con diagnóstico de cáncer

metastásico a cerebro documentado por imagen y con cáncer de primario conocido valorados

7en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

entre 01/Enero/2019 al 01/Noviembre/2020. 4.4

11Criterios de Exclusión Hombres y mujeres menores de 18 años edad o los caso que no se valoraron en el Servicio de

7Oncología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

entre 01/Enero/2019 al 01/Noviembre/2020. 4.5 Criterios de eliminación Expedientes incompletos. 4.6 Tamaño de Muestra Debido a la naturaleza descriptiva y exploratoria del presente estudio, realizar un cálculo de tamaño de muestra para comprobar una hipótesis específica no es requisito. Se procederá a realizar un muestreo a conveniencia del universo completo de pacientes con enfermedad metastásica cerebral de 01/enero/2019 a 01/noviembre/2020 4.7 Descripción Procedural 4.7.1 Procedimiento Posterior a cada consulta de primera vez de los pacientes que acuden a valoración por diagnóstico de metástasis cerebrales a la consulta de Radio oncología se registraran los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico oncológico, escala de rendimiento Karnofsky, numero de metástasis craneales, metástasis extracraneales, tamaño de la metástasis de mayor diámetro intracraneal en centímetros, puntaje de escala DS-GPA, tratamiento recibido para las metástasis cerebrales. Posterior a la fase de reclutamiento se realizara un análisis de sobrevivida a los 6 meses y a los 12 meses por medio del seguimiento clínico y expediente por parte del equipo investigador. Sólo el equipo investigador tendrá acceso a la información obtenida y dicha información no contendrá el nombre completo ni su domicilio y en su lugar se utilizará el número de registro como mecanismo de identificación de los sujetos en estudio. 4.7.2 Proceso de obtención de consentimiento informado Se obtendrá el consentimiento informado en los pacientes a enrolar de manera prospectiva, se le explicará a los pacientes que sus datos demográficos se utilizarán de manera anónima para análisis estadísticos del centro. Para proteger la confidencialidad de la información sólo el equipo investigador tendrá acceso a la información obtenida y dicha información no contendrá el nombre completo ni su domicilio y en su lugar se utilizará el número de registro como mecanismo de identificación de los sujetos en estudio 4.8 Plan de

2Análisis Estadístico Cada variable será incluida en una base de datos en Excel (Microsoft Office 2018) y analizada con el software SPSS versión 20 (IBM Corp. 1989 – 2011). La normalidad será estudiada usando la prueba Kolmogorov Smirnov. Las variables categóricas serán presentadas como porcentaje y frecuencia y las variables continuas como desviación estándar (\pm) o mediana y rango máximo y mínimo. La pruebas de T de student y U Mann-Whitney

serán usadas para comparar las variables cuantitativas de acuerdo a la 6 Versión 1.1 normalidad. Las variables categóricas serán comparadas con χ^2 . Una p significativa a dos colas <0.05 será considerada estadísticamente significante. Capítulo V Resultados y conclusiones La enfermedad metastásica cerebral representó el 4.4%

25de los pacientes atendidos en el area de Radioterapia del Servicio de

Oncología del Hospital Universitario, en un periodo de 18 meses de seguimiento,

3lo cual difiere con lo reportado en la literatura,

encontrando una incidencia de metástasis cerebrales en un 10 al 30% en

26todos los pacientes diagnosticados con cáncer. En esta revisión el

género femenino se presentó con mayor frecuencia en un 59.4%. La edad promedio en nuestra población fue de 55

19años con un rango de 23 a 89 años. En el cáncer de pulmón, la edad

es considerado un factor pronóstico fuerte, sin embargo en los otros tumores primarios no juega el mismo papel, por lo tanto la edad no debe tomarse en cuenta como único factor en las neoplasias no pulmonares. El tumor primario más común reportado en la literatura es pulmón en un 50%, seguido de mama 20%, melanoma 10% y colon 5%. En nuestra población, a diferencia de lo reportado, encontramos

28el cáncer de mama como el tumor primario más común con

enfermedad metastásica cerebral en un 35%, seguido de cáncer de pulmón en un 24.3%, riñón 14.4%, melanoma 7.2%, GI 6.3% y otros primarios 12.6%. Generalmente la enfermedad metastásica cerebral se presentan con múltiples lesiones hasta en un 80%. En nuestra población encontramos lesiones únicas en un 33.3% y >1 lesión en un 66.7%,

18lo que concuerda con lo ya mencionado en la literatura. Se sabe que

el número de lesiones es factor pronóstico para cáncer de pulmón, renal y melanoma, pero no para cáncer de mama y tumores GI, por lo que el número de metástasis no debe ser una limitante para ofrecer tratamiento. El estado funcional es un factor pronóstico independiente en este grupo de pacientes, se debe evaluar y documentar con precisión para tomar decisiones en cuanto al manejo de nuestros pacientes. En nuestra población se encontraba ligeramente mayor el porcentaje de pacientes con estado funcional bajo: KPS <70 (53%) vs KPS ≥70 (47%), siendo el tumor primario de mama el que presentó mejor KPS y peor KPS en tumores gastrointestinales. Dentro de los métodos diagnósticos, se empleó RMN en un 70% de los pacientes, seguido por TAC en un 26.6% y PET 2.8%. Sabemos que la elección del método de imagen depende de diversos factores, principalmente la disponibilidad en cada centro. La presencia de enfermedad extracraneal es un factor pronóstico en cáncer de pulmón, pero no para los otros primarios. De manera general encontramos en nuestra población la presencia de enfermedad extracraneal en un 51%, con mayor incidencia en primarios de mama, riñón y tumores gastrointestinales. En neoplasias no pulmonares, el papel pronóstico de la presencia de enfermedad extracraneal aún no está establecido, por lo que no debería ser un factor decisivo único para no otorgar tratamiento a la enfermedad metastásica

6cerebral. En las pacientes con cáncer de mama,

el subtipo molecular

32juega un papel importante en el

pronóstico para la supervivencia, siendo el subtipo triple negativo el de peor pronóstico. Dentro de nuestras

34pacientes con cáncer de mama, las pacientes con

subtipo molecular triple negativo presentaron el mayor porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica cerebral en un 34.6%, seguido de un 26.9% triple positivos, 23.1% Luminal A y 15.4% Her2. En cuanto a la modalidad de tratamiento empleada, la RT a holocrano con técnica convencional (2D) se utilizó en

9la mayoría de los pacientes en nuestro centro

84.6%, seguido de SRS en un 12.6% y finalmente VMAT (holocrano con protección a hipocampos) en un 2.7%. La dosis más frecuentemente utilizada en la técnica convencional fue

1730 Gy en 10 fracciones seguido de 20 Gy en 5 fracciones.

El rango de dosis utilizado en SRS fue de 18 a 25 Gy en 1-5 fracciones, siendo con mayor frecuencia utilizado en las pacientes con cáncer renal WBRT con protección a hipocampos (Tomoterapia) se utilizó la

27dosis de 30 Gy en 10 fracciones. Los pacientes que se

sometieron a Re-irradiación se encontraron en un 6.3% del total de pacientes tratados. Este tipo de escalas nos permite estimar la sobrevida de nuestro paciente con base en sus características y de esta forma facilitarnos

21la toma de decisiones en cuanto al tipo de

tratamiento que mas puede beneficiar al paciente. Es una manera sencilla de optimizar los recursos, reservando tratamiento como SRS o VMAT con protección de hipocampo para pacientes con una expectativa de supervivencia mayor. Características de todos los pacientes N (%) Total de pacientes tratados en 18 meses Edad (media) Género • Mujer • Hombre Estado funcional • KPS \geq 70 • KPS <70 Sitio primario • Mama • Pulmón • Riñón • Melanoma • Gastrointestinal • Otros No. Metástasis • 1 • 2-5 • 6-10 • >10 Método de imagen • TAC • RMN • PET 111 55 años (23-89) 111 66 (59.4%) 45 (40.5%) 100 47 (47%) 53 (53%) 111 39 (35.1%) 27 (24.3%) 16 (14.4%) 8 (7.2%) 7 (6.3%) 14 (12.6%) 87 29 (33.3%) 39 (44.8%) 11 (12.6%) 8 (9.19%) 105 28 (26.6%) 74 (70%) 3 (2.8%) Tamaño de la lesión mayor (media en cm) 2.93 cm (0.5-9.0cm) Enfermedad extracraneal 108 • Si 55 (51%) • No 53 (49%) Tratamiento • RT convencional (holocraneal) 94 (84.6%) • Radiocirugía 14 (12.6%) • Tomoterapia 3 (2.7%) • Re-irradiación 7 (6.3%) 5 Bibliografía 1. NCCN Guidelines Version 2.2020 Central Nervous System Cancers 2. <https://radiopaedia.org/articles/brain-metastases> 3. Nguyen, T., & DeAngelis, L. M. (2004). Treatment of brain metastases. *J Support Oncol*, 2(5), 405-410. 4. Matthew C. Ward. (2018). *Essentials of Clinical Radiation Oncology*. New York: Demos medical. 5. Vecht, C. J., Hovestadt, A., Verbiest, H. B. C., Van Vliet, J. J., & Van Putten, W. L. J. (1994). Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: A randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*, 44(4), 675-675. 6. Olson, J. J., Kalkanis, S. N., & Ryken, T. C. (2019). Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines for the treatment of adults with metastatic brain tumors: executive summary. *Neurosurgery*, 84(3), 550-552. 7. Chang, S. M., Messersmith, H., Ahluwalia, M., Andrews, D., Brastianos, P. K., Gaspar, L. E., ... & Maues, J. (2019). Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNO and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines. *Neuro-oncology*, 21(4), 424-427. 8. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., ... & Young, B. (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New England Journal of Medicine*, 322(8), 494-500. 9. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Dempsey, R. J., Mohiuddin, M., Kryscio, R. J., ... & Young, B. (1998). Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama*, 280(17), 1485-1489. 10. Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., McKenna, W. G., & Byhardt, R. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37(4), 745-751. 11. Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M., & Curran, W. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 70(2), 510-514. 12. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., ... & Bhatt, A. (2012). Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 30(4), 419.

1

5Versión 1.1 3 Versión 1.1 4 Versión 1.1 5 Versión 1.1 7 Versión 1.1 8 Versión 1.1 9 Versión 1.1

10 Versión 1.1 11 Versión 1.1