

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU)
Unidad de Radioterapia – Radiocirugía / CDD - CLÍNICA ABREU
Residencia de Oncología Radioterápica

PROTOCOLOS PARA EL MANEJO DE METÁSTASIS CEREBRALES
TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA INTRACRANEAL EN UN
ACELERADOR LINEAL (CLINAC): EXPERIENCIA DE 20 CASOS TRATADOS EN LA
UNIDAD DE RADIOTERAPIA Y RADIOCIRUGÍA DE LA CLÍNICA ABREU DURANTE
EL PERÍODO 2010-2013

Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

ONCOLOGIA RADIOTERAPICA



Nivel Maestría

Sustentante:

Dra. Lourdes Altagracia Marmolejos Machado

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez

Dr. Frankie Viñals Prestol

Dr. Enrique Mendoza

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2013

CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción.....	4
I.1. Antecedentes.....	4
I.2. Justificación.....	4
II. Planteamiento del problema.....	6
III. Objetivos.....	7
III.1. General.....	7
III.2. Específicos.....	7
IV. Marco teórico.....	8
IV.1. Metástasis Cerebrales.....	8
IV.1.1. Definición.....	8
IV.1.2. Patogénesis.....	9
IV.1.3. Signos y Síntomas.....	9
IV. 2. Factores Pronósticos.....	9
IV. 3. Métodos Diagnósticos.....	11
IV.4. Tratamiento.....	12
IV.4.1. Principios Generales.....	12
IV.4.2. Modalidades Terapéuticas.....	12
IV.4.2.1. Cirugía.....	13
IV.4.2.2. Radioterapia Holocraneal (WBRT).....	13
IV.4.2.3. Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal (SRS).....	14
IV.4.2.4. Quimioterapia.....	14
IV.4.2.5. Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT).....	15
IV.4.3. Comparaciones entre Modalidades Terapéuticas.....	15
IV.4.3.1. Radioterapia Holocraneal (WBRT) más Cirugía versus WBRT.....	15
IV.4.3.2. WBRT más cirugía versus Cirugía.....	16
IV.4.3.3. WBRT versus WBRT más Boost con Radiocirugía	

Estereotáctica Intracraneal (SRS).....	16
IV.4.3.4. SRS versus WBRT más SRS.....	17
IV.4.3.5. SRS o Cirugía sola versus WBRT más SRS o Cirugía.....	18
IV.4.3.6. Quimioterapia y WBRT.....	19
IV.4.3.7. WBRT más Radiosensibilizadores versus WBRT sola.....	19
IV.5. Historia de la Radiocirugía.....	19
IV.5.1. Definición.....	20
IV.5.2. Concepto de la Radiocirugía.....	21
IV.6. Equipos Radioquirúrgicos.....	21
IV.7. Descripción del procedimiento de las diferentes Modalidades Terapéuticas.....	23
IV.7.1. Radioterapia Holocraneal (WBRT).....	23
IV.7.2. Radiocirugía Estereotáctica con Acelerador Lineal.....	23
IV.8. Selección de la Dosis.....	24
IV.9. Control Local y Sobrevida.....	25
IV.10. Consideraciones según la Histología.....	25
V. Hipótesis.....	26
VI. Operacionalización de las variables.....	27
VII. Material y métodos	28
VII.1. Tipo de estudio	28
VII.2. Área de estudio	28
VII.3. Población	29
VII.4. Criterios	29
VII.4.1. De inclusión.....	29
VII.5. Instrumento de recolección de los Datos.....	29
VII.6. Procedimiento.....	30
VII.7. Tabulación y Análisis.....	30
VII.8. Aspectos éticos.....	30
VII.9 Resultados.....	31
VIII. Discusión.....	39
IX. Conclusión.....	40
X. Recomendaciones.....	41
XI. Referencias	42

XII. Anexos	45
XII.1. Instrumento de Recolección de Datos.....	45
XII.2. Tablas.....	46
XII.3. Figuras.....	51.
XII.4. Cronograma.....	56
XII.5. Costos y recursos	57
XIII. Evaluación.....	58

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por acompañarme todos los días.

Las demás líneas quisiera que sirvieran para expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que directa o indirectamente colaboraron en la realización de este arduo trabajo, en especial a la Dra. Claridania Rodríguez, mi asesora metodológica, por la orientación, la motivación y el apoyo recibido durante este proceso.

Un especial reconocimiento merece el genuino interés por mi tema de investigación y la elaboración del mismo a mi asesor clínico y amigo entrañable Frankie Viñals Prestol, con quien me encuentro en deuda por el ánimo infundido y la confianza depositada.

Quisiera extender mi gratitud a mi asesor clínico y amigo, Enrique Mendoza, quien nunca perdió la fe en mí. A mi profesor, el Dr. Luis Moreno Sánchez, por ayudarme a recopilar la bibliografía para que este proyecto se cumpliera y todas las ideas aportadas.

A mi compañera y amiga, Isabel Reyes, fuiste un pilar importante para la realización de este sueño.

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia, la guía y el ánimo recibidos de mi familia y amigos.

Infinitas gracias a todos ellos.

Lourdes Marmolejos

DEDICATORIA

A Dios, por ser instrumento de darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón y ponerme en mi camino a esas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo mi aprendizaje.

A mi padre Manuel, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en mi educación y por el ejemplo de perseverancia y constancia que me ha infundado siempre y que hoy me caracterizan. Por su incondicional apoyo mantenido constantemente a través del tiempo y el valor mostrado para salir adelante y por sobre todo, su amor.

A mi madre Bertha, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien.

A mis hermanas, Maridel, Carolina y Eloisa, por ser ejemplos excepcionales de hermanas, de la cual aprendí aciertos y de momentos difíciles, las quiero mucho.

Lourdes Marmolejos

RESUMEN

Próposito: Identificar el manejo de las metástasis cerebrales tratadas con Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal (SRS) en un Acelerador Lineal (CLINAC), ya sea como modalidad terapéutica única o combinada.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, mediante una revisión y colección de datos, consistiendo de 20 pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales, tratados en un Acelerador Lineal (CLINAC), por las técnicas de Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal (SRS) y Radioterapia Holocraneal (WBRT), o en una combinación de técnicas, en la Unidad de Radioterapia-Radiocirugía de CDD-Clínica Abreu del Distrito Nacional, durante el período 2010-2013.

Resultados: La incidencia del sexo femenino fue prevalente, representando un 95% de los casos, significando que el origen primario más frecuente es el Cáncer de mama, con un valor de 70%. El 60% de los pacientes presentaron con oligometástasis en número menor de tres, que representan los pacientes tratados con Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal; y el 50% de los pacientes recibieron la combinación terapéutica de SRS y WBRT, donde las metástasis eran múltiples y se conocía la radioresistencia de la histología primaria. El mayor impacto fue el control tumoral obtenido con la combinación de técnicas, identificado en el 55% de los pacientes.

Conclusión: Por tanto podemos deducir que la combinación de SRS y WBRT proporciona mayor control tumoral, y aunque no haya evidencia estadística de impacto en la sobrevida general, si existe con la calidad de vida en los pacientes con metástasis cerebral.

ABSTRACT

Purpose: To identify the management of brain metastases treated with Stereotactic Radiosurgery (SRS) in a Linear Accelerator (CLINAC), either as single or combined therapeutic modality.

Material and Methods: A retrospective analysis was conducted through a review and data collection, consisting of 20 patients diagnosed with brain metastases treated in a Linear Accelerator (CLINAC) with Stereotactic Radiosurgery (SRS) and Whole Brain Radiotherapy (WBRT) techniques, or a combination of these, at the Department of Radiotherapy-Radiosurgery of CDD-Clinica Abreu, Distrito Nacional during the period of 2010-2013.

Results: The incidence of female sex was prevalent, accounting for 95% of cases, meaning that the most common primary origin is Breast Cancer, with a percentage of 70%. 60% of patients presented with oligometastases in fewer than three, representing patients treated with Stereotactic Radiosurgery; and 50% of patients received therapeutic combination of SRS and WBRT where metastases were multiple and radioresistance of primary histology was known. The greatest impact was the tumor control obtained with the combination of techniques, identified in 55% of patients.

Conclusion: Therefore we can conclude that the combination of SRS and WBRT provides greater tumor control, and although there is no statistical evidence of impact on overall survival, there is quality of life in patients with brain metastases.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Las metástasis cerebrales representan un problema de salud importante en la población oncológica; ya que se estima que de un 20-40 por ciento se desarrollará en todo paciente que curse con la enfermedad. La gran mayoría de los pacientes presentan una a tres metástasis al momento del diagnóstico. Los cánceres comunes que metastizan al Sistema Nervioso Central (SNC) son Pulmón, Mama, Colorectal, Melanoma y Carcinoma de Células Renales.

Las recomendaciones para el tratamiento se basan en varios factores, que incluyen la edad, el estado funcional del paciente, el número y tamaño de las metástasis cerebrales, el tipo histológico del tumor, la diseminación de la enfermedad, y la disponibilidad de las opciones de tratamiento.

Existen varias modalidades terapéuticas tales como, la resección quirúrgica, Radioterapia Holocraneal (WBRT), representando una sobrevida media de 4-6 meses, la Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal (SRS), combinado con terapia de soporte con corticoesteroides.

1.2 Justificación

Las opciones de tratamiento que existían estaban limitadas a una sola modalidad terapéutica (WBRT) aunado al uso de esteroides, y en raros casos, a cirugía. A través de los tiempos, con el advenimiento de nuevas técnicas de tratamiento, se ha podido encontrar mejoría de los resultados en la sobrevida, control local, calidad de vida y función neurocognitiva.

La Radioterapia Holocraneal (WBRT) más un Boost con Radiocirugía Estereotáctica ha demostrado mejorar la autonomía funcional de los pacientes y la sobrevida en los casos de metástasis cerebral única no resecable. Por lo que esta

combinación de modalidades debe ser considerada el tratamiento estándar e incluir también los pacientes con oligometástasis.

La resección quirúrgica seguida de WBRT es una práctica común y aceptable hoy día para los casos de metástasis cerebrales únicas localizadas en áreas no elocuentes. En aquellos pacientes con múltiples metástasis y un estado funcional bajo, lo ideal es Radioterapia Holocraneal sola. Si existe una metástasis cerebral única en área elocuente, el mejor tratamiento para ofertar es la Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal más WBRT. En las oligometástasis, con buen estado autonómico funcional, el mayor control se logra con un Boost de SRS seguido de WBRT.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Partiendo de que el control tumoral y la sobrevida general de las metástasis cerebrales es difícil de obtener y representa un problema nosológico en el área de la Oncología Médica, pone lo siguiente en discusión:

¿Cuál es el manejo de las metástasis cerebrales tratadas con Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal (SRS) en un Acelerador Lineal (CLINAC)?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Demostrar la eficacia de la Radiocirugía como herramienta en el manejo de metástasis cerebrales.

III.2. Específicos:

1. Caracterizar a los pacientes con metástasis cerebral según edad, sexo y número de metástasis.
2. Identificar cuál es la localización más frecuente de las metástasis cerebrales.
3. Establecer el origen primario de las metástasis cerebrales.
4. Evaluar la eficacia de las modalidades de Radiocirugía en las metástasis cerebrales.
5. Conocer la dosis promedio para el control tumoral de las metástasis cerebrales.
6. Ponderar la importancia de la dosis administrada con las diferentes modalidades de Radiocirugía.
7. Determinar el tiempo promedio del control tumoral en los pacientes tratados con Radiocirugía.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1 Metástasis Cerebrales

IV. 1.1 Definición

El prefijo «meta» viene del origen griego que significa «después» o «más allá». Denota un cambio o una transformación. La palabra *stasis* significa “parado” o «estacionario». Cuando ambas palabras se unen representan un cambio de lugar de una enfermedad o sus manifestaciones. Del mismo modo encarna una transferencia de una enfermedad de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo no conectado directamente. Los Oncólogos utilizan la palabra metástasis para referirse a la manifestación de una malignidad o neoplasia que arriba de un crecimiento primario pero que ahora se encuentra en un lugar secundario.²

Se conoce como enfermedad metastásica solitaria (ej. colorectal y de células renales), a una sola metástasis al cerebro sin evidencia alguna de enfermedad extracraneal metastásica. Una enfermedad metastásica única se refiere a una metástasis intracraneal con presencia de enfermedad en cualquier parte del cuerpo. Las metástasis múltiples (ej. Melanoma), connotan lesiones múltiples en el cerebro, siendo menos de tres lesiones un pronóstico más favorable. El 70 por ciento de las metástasis múltiples son supratentoriales, 26 por ciento son infratentoriales y sólo el uno por ciento se encuentra en el tallo cerebral.⁷

Las metástasis cerebrales son muy frecuentes hoy día, se estima una incidencia anual de aproximadamente 170,000 – 200,000. Las metástasis cerebrales representan la sintomatología neurológica más frecuente del cáncer; siendo la causa más común de origen pulmonar (39%), seguido de mama (17%), y el melanoma (11%); los siguientes primarios incluyen, carcinoma de células renales, cáncer colorectal y linfomas. Las metástasis provenientes de cáncer de mama, colon y de células renales usualmente son únicas, mientras que el melanoma y cáncer pulmonar tienen una mayor tendencia de ser múltiples. El 80% de las metástasis se encuentran en los hemisferios cerebrales, el 15% en el cerebelo y 5% en el tallo cerebral. El aumento en la incidencia se debe a

una mayor sobrevida por los avances terapéuticos e imagenológicos, así como el pestizaje temprano de cáncer.²

IV. 1.2 Patogénesis

Las metástasis ocurren cuando el tumor primario adquiere la habilidad de migrar y crecer en otra parte. Inicia con la extravasación de las células del tumor primario, viajando por la circulación linfática, hematógena o ambas, extravasándose de un órgano a distancia a otro y la iniciación y mantenimiento de la proliferación tumoral al sitio metastásico.

Las metástasis hematógenas al parénquima cerebral tienden a ocurrir en la unión de corteza gris y blanca y en las regiones de las zonas fronterizas del riego cerebrovascular.

IV.1.3 Signos y Síntomas

La presencia de signos o síntomas neurológicos se deben al crecimiento metastásico y edema que se desarrolla, manifestándose como: cefaleas (síntoma más frecuente), náuseas, vómitos, pérdida del conocimiento y de la sensibilidad, alteraciones visuales, debilidad motora, convulsiones, ataxia, afasia, papiledema, disfunción cognitiva y hemiparesia.

IV. 2 Factores Pronósticos

La prognosis de un paciente con metástasis cerebral depende de la edad, el estado funcional, la extensión sistémica de la enfermedad, el número de metástasis, entre otros. Se ha establecido índices pronósticos para categorizar pacientes según su estado predictivo y para la toma de decisiones. El índice más frecuentemente utilizado es el de la RTOG Recursive Partitioning Analysis (RPA) (**Anexos - Tablas 1 y 2**).

Basado en este análisis estadístico, se sugirieron tres clases que implica cuatro factores:

1. Edad (> 65 ó ≥ 65.2 años).
2. Estado funcional Karnofsky (KPS) ≥ 70 o < 70 .
3. Tumor primario controlado o no.
4. Presencia o ausencia de metástasis extracraneales.

RPA Clase I incluye pacientes < 65 años, $KPS > 70$, con primario controlado y sin evidencia de metástasis extracraneal. RPA Clase III incluye pacientes con $KPS \leq 70$. RPA Clase II incluye el resto de los pacientes. El tiempo de sobrevida media asociado a las clases de RTOG RPA es: Clase I – 7.1 meses, Clase II – 4.3 meses y Clase III – 2.3 meses.⁷

Otro sistema es el Score Index for Radiosurgery (SIR), elaborado por Weltman et al, donde predice mas precisamente la sobrevida y otros resultados en pacientes que se tratan con SRS. Bajo este esquema, a los pacientes se le asigna puntaje del 0 al 10, basado en cinco factores: edad, KPS, estado de la enfermedad sistémica, número de metástasis cerebrales y el volumen de la lesión intracraneal más grande. (**Anexos - Tabla 3**)

Un sistema más simplificado, Basic Score for Brain Metastases (BSBM), elaborado por Lorenzoni et al, estima la sobrevida en pacientes que han sido tratados con SRS, basado en tres factores: KPS, control de enfermedad primaria y la presencia de metástasis extracraneal. Se le asigna un puntaje de 0 a 3, pero este sistema no ha sido validado aún por muchos autores.

Un cuarto índice pronóstico es el Graded Prognostic Assessment (GPA), donde se consideran cuatro factores: la edad, KPS, metástasis extracraneales (presencia o no), y el número de metástasis (1, 2-3, >3). Este índice comparado a los demás es la herramienta de mejor pronóstico para estos pacientes. (**Anexos - Tabla 4**)

Por cuanto, el RTOG RPA nos da recomendaciones en cuanto a la sobrevida y el SIR y GPA es más preciso para aquellos pacientes que se tratan con Radiocirugía y nos ayudan a identificar pacientes de supervivencia a largo tiempo.

IV. 3 Métodos Diagnósticos

Los síntomas de las metástasis cerebrales dependen de la localización, tamaño y el número de metástasis. Debido a estos factores, un paciente puede estar asintomático y tener metástasis que sólo sean visibles por imagen. 75-85 por ciento de las lesiones son supratentoriales.

La neuroimagen es el método diagnóstico más importante para las metástasis del Sistema Nervioso Central (SNC). Esto incluye la tomografía de cráneo (TAC) con contraste y la resonancia magnética cerebral con contraste (RMN). Si bien es cierto que la RMN es el Gold estándar para el diagnóstico, la TAC es más accesible y rápida; por lo que puede ser obtenida en casos de una evaluación aguda y así determinar un preliminar de la existencia de una masa significativa con efecto de masa o no. **(Anexos – Figuras)**

Las ventajas de la RMN sobre la TAC son las siguientes:

1. Existe mayor sensibilidad para la detección de las metástasis parenquimatosas y enfermedad leptomenígea.
2. Mayor sensibilidad en la detección de masas en la fosa posterior.
3. Mejor detección de alteraciones asociadas al tumor: edema, quistes, vascularidad, hemorragia y necrosis.
4. Descarta metástasis intracraneales en pacientes con TAC negativa, pero con signos y síntomas sospechosos.
5. Descarta afectación de la base del cráneo en pacientes con TAC negativa pero con síntomas y signos sospechosos.
6. Descarta lesiones intracraneales múltiples cuando la TAC muestra una lesión única. ¹

Existen técnicas alternativas como la FDG PET, la Resonancia Magnética por espectroscopía, imágenes de tensor de difusión y las medidas de volumen sanguíneo cerebral, para poder distinguir los diferentes tipos de tumores y diferenciar los mismos de las lesiones relacionadas con el tratamiento sistémico del tumor primario.

En caso de que no sea muy específico la lesión visualizada en la RMN, se puede intentar estadificar el cáncer sistémico; en ausencia de éste, y que se trate de una metástasis cerebral única o aislada, está indicada una biopsia para determinar la etiología.

IV. 4 Tratamiento

IV. 4.1 Principios Generales

El manejo de las metástasis cerebrales se divide en: tratamiento inmediato para la sintomatología y el tratamiento definitivo o radical. Usualmente estas lesiones cerebrales están asociadas a un gran edema, por cuanto la instauración con glucocorticoides debe ser inminente. El esteroide de elección es la dexametasona, con dosis de 8-30 mg/día para la fase aguda y una dosis de mantenimiento de 2-6 mg/día, para luego ir disminuyendo las dosis tan pronto sea tolerable clínicamente.

Se le agrega al tratamiento con esteroides, un inhibidor de bomba de protones (omeprazole), suplementos, vitamina D y calcio; como tratamiento de soporte para los efectos adversos que conlleva los esteroides a largo plazo. En casos de que el paciente presente convulsiones, se requiere terapia anti-epiléptica.

IV. 4.2 Modalidades Terapéuticas

Entre las opciones terapéuticas definitivas están la resección quirúrgica, la Radioterapia Holocraneal, Irradiación focal, la Radiocirugía, la quimioterapia o la combinación de todas las opciones.

IV. 4.2.1 Cirugía

Es el abordaje óptimo para lesiones únicas asequibles, ya que puede mejorar significativamente el estatus funcional y la supervivencia. Del mismo modo, reduce los síntomas de efecto de masa, pudiendo así, reducir o eliminar el uso de glucocorticoides. En aquellos casos donde se desconoce la enfermedad primaria, la cirugía juega un papel importante para así obtener un diagnóstico preciso. En el escenario de metástasis cerebrales múltiples es considerado su elección en aliviar sintomatología.

IV. 4.2.2 Radioterapia Holocraneal (WBRT)

El tratamiento estándar de las metástasis intracraneales desde hace cinco décadas es el uso de la Radioterapia Externa a todo el encéfalo (Radioterapia Holocraneal, WBRT), conjuntamente con el uso de esteroides. Esto es cierto, en aquellos casos donde existe múltiples metástasis cerebrales que no son candidatos a cirugía o estado funcional pobre y enfermedad activa o diseminada con paliación efectiva de síntomas neurológicos. Actúa también como terapia de "consolidación" luego de la resección quirúrgica. Es efectivo en reducir el crecimiento de las metástasis cerebrales. La supervivencia media de pacientes tratados con Radioterapia Holocraneal es de 2.3 a 7.1 meses, dependiendo de los factores pronósticos del paciente. Estudios han demostrado que la supervivencia media aumenta de 3-4 meses con WBRT sobre un mes sin tratamiento y dos meses con corticoesteroides sólo. La opción de dar WBRT debe sopesarse contra el riesgo de secuelas neurológicas.

La probabilidad de metástasis de novo y progresión es posible en aquellos pacientes que tienen una larga supervivencia.

IV. 4.2.3 Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal (SRS)

Esta nueva adquisición de técnica de tratamiento ha revolucionado el mercado; ya que su uso es efectivo tanto para metástasis únicas como múltiples, siempre y cuando sean de una dimensión menos de 4 cm. La SRS es dada en una sesión o varias, sin afectar la calidad de vida del paciente, en un procedimiento no invasivo, administrando altas dosis y con abordaje a cualquier lugar del encéfalo. La efectividad de este procedimiento aumenta cuando está aunado a la radioterapia holocraneal. ¹⁹

IV. 4.2.4 Quimioterapia

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos no cruzan la barrera hematoencefálica, por lo que su uso es inefectivo. Se están realizando estudios de ensayos clínicos para su uso como monoterapia o en combinación. Estos agentes son la temozolamida y lapatinib.

La temozolamida, es un agente alquilante oral, que actúa como radiosensibilizador, muy activo en contra el tratamiento del glioblastoma multiforme. Hasta ahora su efectividad como monoterapia en metástasis cerebrales de diferentes histologías, ha sido de 4-10 por ciento. Cuando se combina con WBRT, esta tasa aumenta de un 31 al 96 por ciento.

Lapatinib es un inhibidor de la tirosina kinasa donde su blanco es ErbB2, ErbB1, HER2 y EGFR (receptores que son metilados por la enfermedad de cáncer de mama y su metástasis), ha demostrado una efectividad de respuesta parcial de 7.7 por ciento. ⁷

IV. 4.2.5 Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

Es una técnica de radiación que permite mejorar la distribución de dosis mediante la variación de la intensidad de radiación que se entrega en las diferentes partes del campo a irradiar. De esta forma se disminuye la dosis absorbida en el cuero cabelludo, por lo que se reduce la probabilidad de alopecia; de igual forma, contribuye a la homogeneidad de dosis en WBRT.

Se investigó que la IMRT puede proteger el hipocampo del cerebro de las radiaciones. En esta estructura se encuentran funciones como, memoria, aprendizaje y procesamiento de información espacial. Estudios hechos en animales sugieren que dosis tan bajas como 20 cGy pueden causar daño al hipocampo.

La Radioterapia Guiada por imágenes (IGRT), implica verificación diaria pre-tratamiento para la precisión del blanco a tratar, se utiliza para entregar dosis muy altas a las metástasis más precisamente mientras se entregan dosis convencionales al resto del encéfalo; por lo que se combinan ambas técnicas de IMRT e IGRT.

IV. 4.3 Comparaciones entre Modalidades Terapéuticas

IV. 4.3.1 Radioterapia Holocraneal (WBRT) más Cirugía versus WBRT

La combinación de Radioterapia Holocraneal con cirugía demuestra una significativa mejoría en la supervivencia comparado a la WBRT sola. La WBRT postoperatoria previene de manera importante, la recurrencia cerebral en el lugar de las metástasis originales.

IV. 4.3.2 WBRT más cirugía versus cirugía

El beneficio que brinda la cirugía depende del estado funcional del paciente y de la existencia o no de enfermedad extracraneal; por lo que no es recomendable como monoterapia. Autores han comprobado que no existe diferencia en la sobrevida con la combinación de WBRT y cirugía en comparación con cirugía solamente.

Hay ciertas advertencias en cuanto al beneficio/riesgo de la cirugía y la Radiocirugía Estereotáctica (SRS). En aquellos pacientes donde el pronóstico es bueno y tiene una sola metástasis (menor de 3-4 cm y abordable quirúrgicamente), tanto la cirugía como la SRS pueden ser consideradas. La cirugía sería lo ideal en casos donde se desconoce el primario y donde la única metástasis produzca un gran efecto de masa. La SRS se considera en aquellos casos donde hay buen pronóstico en una sola metástasis, menor de 3-4 cm en áreas elocuentes del cerebro, donde no es aconsejable reseca quirúrgicamente.

IV. 4.3.3 WBRT versus WBRT más Boost con Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal (SRS)

Existe una prolongación en la sobrevida, el control de las lesiones cerebrales y del cerebro completo del paciente con la combinación de WBRT y un Boost con SRS en comparación a la WBRT. Esto es cierto en pacientes con buen pronóstico y una sola metástasis cerebral, que se menor de 4 cm, pacientes con buen KPS y enfermedad extracraneal controlada,.

En caso de que haya múltiples metástasis cerebrales, todas menor de 4 cm y hasta cuatro lesiones, lo recomendable es un Boost con SRS adicionado a la WBRT, ya que el mismo aumenta el control local de las lesiones y de la masa encefálica. No

existe una evidencia de sobrevida en pacientes con metástasis cerebrales múltiples, por lo que la WBRT sola, funge una buena modalidad terapéutica.

Estudios randomizados, multi-institucional (RTOG 9508), examinaron la WBRT combinada a un Boost con SRS versus WBRT sola, y demostraron que la sobrevida media fue mejorada significativamente en pacientes con una sola metástasis tratadas con el Boost de SRS (6.5 meses) comparado a 4.9 meses en pacientes tratados con WBRT sola. A los tres meses hay evidencia de una alta tasa de respuesta y mejor control local al año con la combinación de técnicas.⁵

IV. 4.3.4 SRS versus WBRT más SRS

Al comparar las tres modalidades terapéuticas; WBRT sola, SRS sola y WBRT combinada con un Boost de SRS, no existe data convincente de que haya alguna diferencia en la sobrevida. Tampoco hay suficiente estudios para comparar el impacto que tienen en cuanto a los resultados neurocognitivos y la calidad de vida, cuando se da sólo SRS y es omitido la Radioterapia Holocraneal. Existe una alta recurrencia de metástasis cerebrales sintomáticas en pacientes tratados solamente con Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal, dado a la naturaleza focal de esta técnica.

En estudio de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), demostró que existe una mejoría en la sobrevida media de 16.1, 10.3, y 8.7 meses versus 7.1, 4.2 y 2.3 meses para el control con WBRT solamente.⁷

No hay un ensayo clínico que haya evaluado la calidad de vida en pacientes tratados con WBRT solo o WBRT más Boost con SRS, por lo que cualquiera de las dos modalidades terapéuticas son factibles para esos pacientes con múltiples metástasis cerebrales. Sin embargo, sí existe evidencia clínica de que la SRS entregada a cuatro o más metástasis cerebrales, crea un beneficio de supervivencia, y que el factor predictivo más importante para la sobrevida es el volumen intracraneal total y no el

número de metástasis cerebrales. De la misma manera, en cuanto a histologías del tumor primario de estas metástasis, aún no hay suficiente información con poder estadístico de que tengan beneficio con el uso de SRS para cuatro más metástasis.

Kondziolka et al. Realizaron otro ensayo clínico parecido al de la RTOG, donde demostraron que no hubo una mejoría significativa en el beneficio de la sobrevida general, pero si un aumento del control intracraneal a favor de la combinación de WBRT y SRS.

IV. 4.3.5 SRS o Cirugía sola versus WBRT más SRS o Cirugía

En aquellos pacientes que poseen una enfermedad primaria controlada y de una a tres metástasis, siendo tratados con SRS o cirugía inicialmente, se puede obviar la WBRT; siempre y cuando se le de seguimiento al paciente pos-tratamiento. Si se realiza cirugía a pacientes con metástasis única, irradiar el lecho metastásico es una opción como adyuvancia para así disminuir el riesgo de recurrencia.

Adicionar WBRT luego de SRS para metástasis única se asocia a un mejor resultado neurocognitivo basado en test neurocognitivos previamente hechos a los pacientes.

Un ensayo clínico fase II, del Grupo Oncológico de la Cooperación Oriental (ECOG), estudia la modalidad con Radiocirugía en una a tres nuevas metástasis cerebrales de histologías tales como; carcinoma de células renales, melanoma y sarcoma, que se han categorizado como radioresistentes al fraccionamiento convencional de Radioterapia Externa (RTE). Demostraron que la recaída intracraneal era moderadamente alta cuando se usaba sólo SRS, por lo que no dar WBRT inmediatamente y postergarlo como segunda opción de tratamiento en esos casos, es lo más apropiado. ⁵

IV. 4.3.6 Quimioterapia y WBRT

A pesar de que ensayos clínicos reportaron una mejoría en tasas de respuesta cerebral con el uso concomitante de quimioterapia y WBRT, la toxicidad y la desventaja en la sobrevida general adquieren mayor peso para su contraindicación. No hubo diferencia de sobrevida entre la combinación de quimioterapia y Radioterapia Holocraneal de manera temprano o tardía en cánceres radio- y quimio- sensibles.

IV. 4.3.7 WBRT más Radiosensibilizadores versus WBRT sola

Se debe realizar más ensayos clínicos para determinar el rol, si existe alguno, del uso de nuevos agentes radiosensibilizadores (lonidamina, metronidazol, misonidazol, motexafin gadolinio, o RSR-13).

IV. 5 Historia de la Radiocirugía

El término de Radiocirugía Estereotáxica lo acuñó Lars Leksell, neurocirujano sueco, en el año 1951. Procedimiento inventando para aquellas lesiones que eran inaccesibles quirúrgicamente, por lo que creó *el marco estereotáxico Leksell*. A raíz de ello, se creó la primera unidad operacional llamada Gamma Knife (GK),. Fue diseñado para tratar pacientes con neuralgia del trigémino y malformaciones arteriovenosas (MAV). Con la llegada de los tomógrafos se vio la oportunidad de tratar lesiones tumorales intracraneales; y luego más adelante otros investigadores científicos pudieron adaptar la SRS en aceleradores lineales («linacs»).² Los sistemas basados en Linac son el Trilogy, Varian Medical Systems, Inc., Cyberknife, Novalis y CyberKnife; también están los equipos de Tomoterapia y ProtonTerapia.

La SRS es una técnica que utiliza múltiples haces convergentes para entregar una alta dosis única de radiación a un volumen discreto a tratar y las regiones justo fuera del blanco no son expuestas, es decir, el tejido sano circundante. Todas las técnicas de radiación estereotáctica producen una rápida caída de la dosis en el borde del volumen blanco dando como resultado una dosis de radiación clínicamente insignificante para el tejido sano circundante. Hay evidencia de numerosos análisis estadísticos, de que la Radiocirugía proporciona una tasa de control tumoral en un 73-94 por ciento.^{3,7}

IV. 5.1 Definición

El término *estereotaxis* se refiere a una técnica de mapeo tridimensional precisa que se comporta como guía a un procedimiento. La Radiocirugía (SRS) y la Radioterapia Estereotáctica (SRT) son técnicas para administrar dosis muy altas de radiación de una forma precisa y directa, conformando un blanco intracraneal para crear la respuesta radiobiológica deseada, mientras se mantiene en lo más mínimo la irradiación a los tejidos circundantes normales. La tolerancia al tejido normal depende del volumen que se va a irradiar. Estas técnicas reducen los riesgos de complicación para cualquier dosis de irradiación al no utilizar margen o menguando al máximo el mismo al tejido sano.^{2,15}

La diferencia entre ambas técnicas es la cantidad de fracciones o sesiones dadas. En el caso de la Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal, se administra en una sola sesión, mientras que en la Radioterapia Estereotáctica Intracraneal, más de una fracción es administrada.

Estas modalidades terapéuticas pueden ser utilizadas en un Gamma Knife, en un sistema LINAC modificado de Radiocirugía y sistemas de Radioterapia Guiada por Imágenes (IGRT).

IV. 5.2 Concepto de la Radiocirugía

Al principio, la SRS solamente se recomendaba a pacientes que tenían alguna contraindicación quirúrgica. Las indicaciones eran: lesiones inoperables, persistentes o recidivantes luego de la cirugía y aquellos pacientes que de entrada preferían la SRS en vez de cirugía.

Existen requisitos para aplicar la SRS y aspectos relacionados con la precisión del procedimiento. Entre los requisitos o características necesarias tenemos:

1. La precisión submilimétrica, donde se logra con el marco estereotáxico; ya que utiliza un sistema de coordenadas cartesianas para localizar y dirigir los haces de radiación con fidelidad
2. Confiable
3. Segura
4. Reproducible
5. Rápida caída del gradiente de dosis, la cual se logra con la administración de altas dosis de radiación al blanco con mínima dosis esparcida a los tejidos circundantes.
6. Ser manejada por un equipo experto multidisciplinario; conformado por neurocirujanos, neuroradiólogos, radioterapeutas oncólogos, oncólogos médicos, físicos médicos y técnicos especialistas.¹

. IV. 6 Equipos Radioquirúrgicos

El Gamma Knife®, es una fuente de ^{60}Co , que permite que la concentración de los haces sea emitida en un punto con máxima actividad y en el centro de los radios

demarcados por esas fuentes de cobalto. Emplea 201 fuentes que convergen en un punto en el espacio.^{1,9}

El sistema CyberKnife utiliza un acelerador lineal condensado montado en un brazo robótico. Monitorea los puntos de referencia internos, la anatomía, los marcadores fiduciaros implantados y corrige los movimientos del paciente en tiempo real durante el tratamiento.

La TomoTerapia fue diseñada en los años 1990, con el propósito de desarrollar un equipo diferente históricamente, usando avances en computación, imágenes y tecnología de tratamiento. Utiliza un sistema de Tomografía integrado para guiar el tratamiento. Usa una planificación adaptativa de IGRT e IMRT.

El equipo de ProtonTerapia es poco asequible por su alto costo y sólo muy pocos centros disponen de él. El protón es una partícula estable con carga positiva igual a la carga negativa del electron. Su mayor ventaja es la distribución de energía, donde el haz no va más allá del blanco deseado. Esta característica de la distribución de energía puede ser depositada en localizaciones tri-dimensionales.⁹

El Acelerador lineal (Linac) es un aparato que permite acelerar electrones hasta velocidades cercanas a la luz. Para que los rayos X, producto de la desaceleración de los electrones, se dirijan en una sola dirección, se hacen pasar a través de un colimador con orificios de diferentes calibres. El gantry es la parte del acelerador que contiene en su interior la fuente de emisión y rota sobre el blanco. Cada punto del arco dibujado por la rotación del gantry es equidistante con un centro que corresponde al blanco de tratamiento en el paciente. La intersección de un cierto número de arcos nos deja administrar una gran dosis de energía en el blanco de tratamiento y poca radiación a los tejidos adyacentes. Esta conjunción de arcos en un mismo punto central, se llama isocentro. Los tres ejes del espacio puntualizan la posición precisa del isocentro en el blanco de tratamiento. El isocentro se limita sobre el volumen del blanco de acuerdo a la prescripción de tratamiento obtenida en la planificación.^{1,9}

Los equipos Linac pueden ser dedicados o no para Radiocirugías. Los no dedicados se usan para Radioterapia convencional y para Radiocirugía; y los dedicados, únicamente para Radiocirugías, estos utilizan un sistema de planificación de conos y/o de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), utilizando colimadores de multi o micro multihojas. **(Anexos – Figuras)**

IV. 7 Descripción del procedimiento de las diferentes modalidades terapéuticas

IV. 7.1 Radioterapia Holocraneal (WBRT)

Se coloca al paciente en posición supina, con la cabeza inmovilizada para minimizar los movimientos durante el tratamiento y maximizar la reproducibilidad. *(Ver anexos)* Se utiliza una máscara termoplástica que se moldea a los rasgos faciales del paciente. El tratamiento usualmente es de 15 minutos; esto incluye llevar al paciente al búnker de tratamiento, posicionarlo, verificar los campos de tratamiento con imágenes portales, entregar el tratamiento y despachar al paciente. El tiempo real de la entrega de dosis es menos de 3-4 minutos. **(Anexos – Figuras)**

IV. 7.2 Radiocirugía Estereotáctica con Acelerador Lineal

1. En el procedimiento de «una fracción», el neurocirujano coloca un marco estereotáxico fijo con anestesia local. La finalidad del marco es obtener la mayor precisión y absoluta inmovilización de la cabeza para poder reproducir la precisión del haz de radiación al volumen blanco.³ **(Anexos – Figuras)**
2. En cuanto a la Radioterapia estereotáctica fraccionada, se usa una máscara estereotáctica termomaleable para adaptación exacta a la forma de la cabeza del paciente. Esta máscara tiene una fijación bucal (Byte Block), para disminuir los

movimientos que el paciente pueda hacer y de esta forma obtener precisión en el tratamiento.³ (**Anexos – Figuras**)

3. El próximo paso es la realización de una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo con la máscara o el marco estereotáctico colocado, proceso llamado simulación, para luego hacer la fusión de imágenes de Resonancia Magnética previamente adquirida.
4. En el sistema de planificación, se delimitan el volumen blanco y los órganos a riesgo. Se procede a la dosimetría y la distribución de los haces.

IV.8 Selección de la Dosis

No existe diferencia en la sobrevida general o control sintomático con Radioterapia Holocraneal con los diferentes esquemas de tratamiento comúnmente utilizados. Entre estos están: 3000 cGy; a dosis/fracción de 300 cGy/día, en 10 fracciones (esquema considerado el estándar); 2000 cGy; a dosis/fracción de 400 cGy/día, en 5 fracciones; 3750 cGy; a dosis/fracción de 250 cGy/día, en 15 fracciones y 4000 cGy; a dosis/fracción de 200 cGy/día, en 20 fracciones (o BID).^{1,2,7}

La dosis de radiación administrada en Radiocirugía Estereotáctica depende del tamaño tumoral. Se administran en una o cinco fracciones, utilizando dosis aproximadas de 1000 a 4000 cGy. Así pues, según las recomendaciones de la RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group), en lesiones de ≤ 2 cm de diámetro se sugiere dar 240 cGy; en lesiones > 2 cm pero ≤ 3 cm la dosis es de 180 cGy y en lesiones > 3 cm pero ≤ 4 cm la dosis es de 150 cGy.

Se ha demostrado que la efectividad de la SRS no es la cantidad de metástasis sino el volumen de las metástasis. En aquellos casos donde la SRS se combina con la radioterapia holocraneal, la dosis utilizada para esta última debe ser menor a la convencional (3000 cGy en 10 sesiones), para evitar los déficits neurocognitivos tardíos

que se puede presentar con la irradiación craneal completa. Una propuesta sería de 250 cGy en 10 fracciones, para una dosis total de 2500 cGy. (**Anexos - Tabla 5**)

IV. 9 Control Local y Sobrevida

Los estudios han demostrado que existe control local de 12 meses en el 90 por ciento de los casos y una sobrevida media de 7 a 10 meses, y la tasa de radionecrosis es menor de 1.3 por ciento. La ventaja que existe en usar la técnica de Radiocirugía Estereotáxica sobre la Radioterapia Externa convencional, es la pequeña cantidad de tejido al irradiar, corto tiempo de tratamiento, se puede irradiar consecutivamente a lesiones de novo, mejor nivel neurocognitivo.

IV. 10 Consideraciones según la Histología

El tratamiento óptimo para las metástasis cerebrales depende del conocimiento del origen de su histología y un análisis preciso de las características moleculares y genéticas individual. Por lo que la eficacia de la Quimioterapia es controversial, dado por la quimiosensibilidad, la quimioresistencia y la barrera hemato-encefálica. Los tumores sólidos mas quimio- radiosensibles que frecuentemente metastizan al encéfalo son el cáncer de pulmón microcítico y no microcítico y el cáncer de mama. Los más quimio- radioresistentes son el cáncer colorectal, el melanoma y el cáncer de células renales. Por lo que la respuesta al tratamiento varía enormemente y tiene un impacto en la sobrevida del paciente.²

V. HIPÓTESIS

Existe mayor control tumoral y aumenta la sobrevida general del paciente cuando se trata las metástasis cerebrales con Radiocirugía y en aquellos pacientes con múltiples metástasis la combinación de Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal más Radioterapia Holocraneal.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Nº	Variable	Concepto	Indicador	Escala
1	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio del tratamiento	Años cumplidos	Ordinal
2	Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Masculino Femenino	Nominal
3	Número de metástasis	Cantidad de lesiones secundarias	Cantidad de metástasis	Nominal
4	Localización de las metástasis cerebrales	Región anatómica en el cerebro de las lesiones secundarias	Lugar de la lesión	Nominal
5	Origen de las metástasis cerebrales	Inicio de la formación neoplásica en determinada parte del cuerpo	Origen del tumor primario	Nominal
6	Modalidades de Radiocirugía	Las diferentes técnicas utilizadas para el tratamiento	Radiocirugía hipofraccionada Radioterapia holocraneal Radiocirugía monofraccionada	Nominal
7	Dosis	Energía absorbida por unidad de masa	Gy	De razón
8	Tiempo de control tumoral	Período para ver respuesta del tratamiento	Semanas transcurridas luego del tratamiento	De razón

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Es un estudio retrospectivo y descriptivo que se elaboró a través de revisión y colección de datos de los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con Metástasis Cerebrales, tratados en la Unidad de Radioterapia – Radiocirugía de la Clínica Abreu, durante los años 2010-2013.

VII.2. Área de estudio

El estudio tendrá como escenario geográfico la Unidad de Radioterapia – Radiocirugía de la Clínica Abreu. Este centro de salud se encuentra situado en los terrenos de ciudad Nueva y está delimitado, al Norte, calle Beller; al Sur, calle Arzobispo Portes; el Este, calle Fabio Fiallo; al Oeste, calle Félix Mariano Llubes. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



VII.3. Población

Se tomaron 20 pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales de los expedientes médicos de la Unidad de Radioterapia- Radiocirugía de la Clínica Abreu durante el período 2010-2013.

VII.4. Criterios

VII.4.1 De inclusión

Se incluirá todo expediente clínico que para el momento del estudio cumpla con los siguientes requisitos:

- a) Haber sido tratado en el departamento de Radioterapia – Radiocirugía de la Clínica Abreu durante el período 2010-2013.
- b) Haber padecido de metástasis cerebrales.
- c) Haber sido tratado de la(s) metástasis cerebral(es) en un Acelerador lineal con Radiocirugía Estereotáxica Intracraneal.
- d) No se discriminará sexo.

VII.5. Instrumento de recolección de los datos

Para la recolección de la información se diseñó un formulario estandarizado por parte de la sustentante.

El cuestionario fue elaborado en formato 8 X 11, contiene 12 preguntas: 7 cerradas y 5 abiertas. Contiene datos socio- demográficos de los pacientes, tales como: edad y sexo, así como las características clínicas y duración de tratamiento. (**Ver Anexo: Instrumento de recolección de la información**).

VII.6. Procedimiento

Las preguntas contenidas en el formulario se llenarán a través de la revisión del expediente clínico. Esta actividad será desarrollada por la sustentante, con la tarea de recopilar los datos, en base al formulario estandarizado aplicado a los expedientes ya señalados. Estos expedientes serán previamente identificados en los archivos de los pacientes tratados con Radiocirugía por lo menos dos años luego de su tratamiento. El llenado del formulario se llevará a cabo en el periodo 2010-2013 (**Ver Anexo: Cronograma**).

VII.7. Tabulación y Análisis

Los datos serán sometidos a revisión y procesamientos, para lo cual se utilizará programas de computadoras: Epi-info, versión 3.1 (Enero, 2004).

VII.8. Aspectos éticos

En el estudio no hubo participación directa con los pacientes, ya que los datos fueron recolectados de los archivos de los mismos. Aún así, se mantuvo la ética misma de informarles a los clientes los riesgos y consecuencias del tratamiento. Toda información que salió del presente estudio fue utilizada para los fines de esta investigación, de manera confidencial, respetando los criterios éticos médico-paciente.

VII.9 Resultados

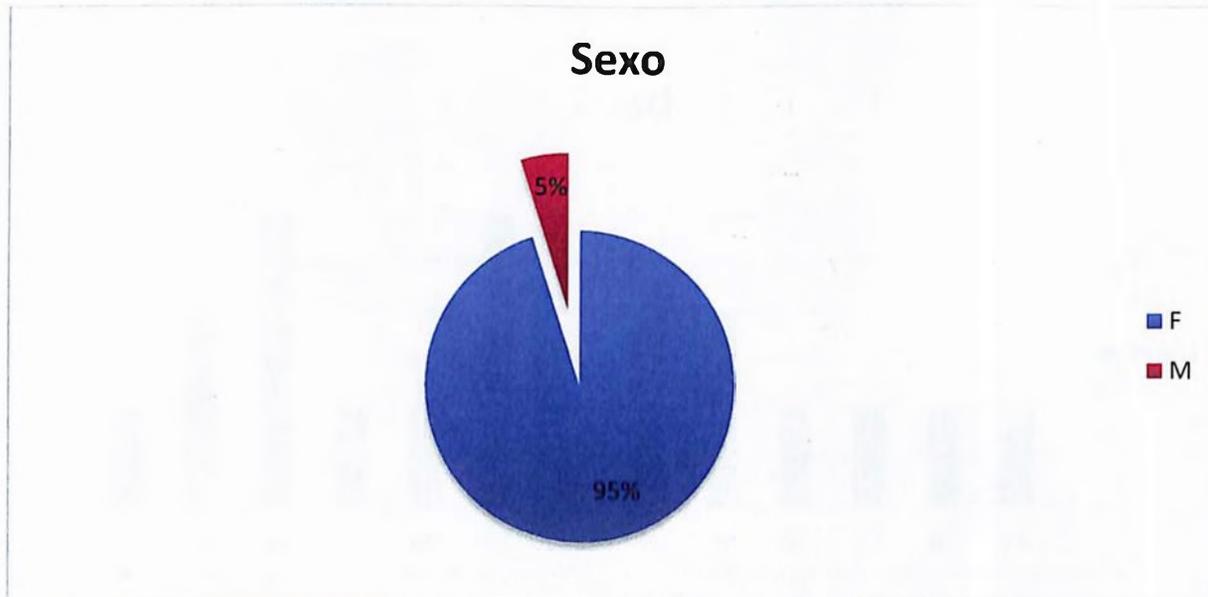
En el estudio participaron un total de 20 pacientes, de los cuales se estudiaron las informaciones contenidas en los expedientes correspondientes y en los que se describen paso a paso los procedimientos diagnósticos. Cabe señalar que casi todos los pacientes del estudio, ya habían sido evaluados clínicamente, se habían realizados sus imágenes controles.

De un total de 20 pacientes estudiados (100%) presentaban los criterios de inclusión para el estudio.

Cuadro. 1 Sexo más frecuente de la población estudiada

Sexo	Frecuencia
F	19
M	1

Gráfica.1



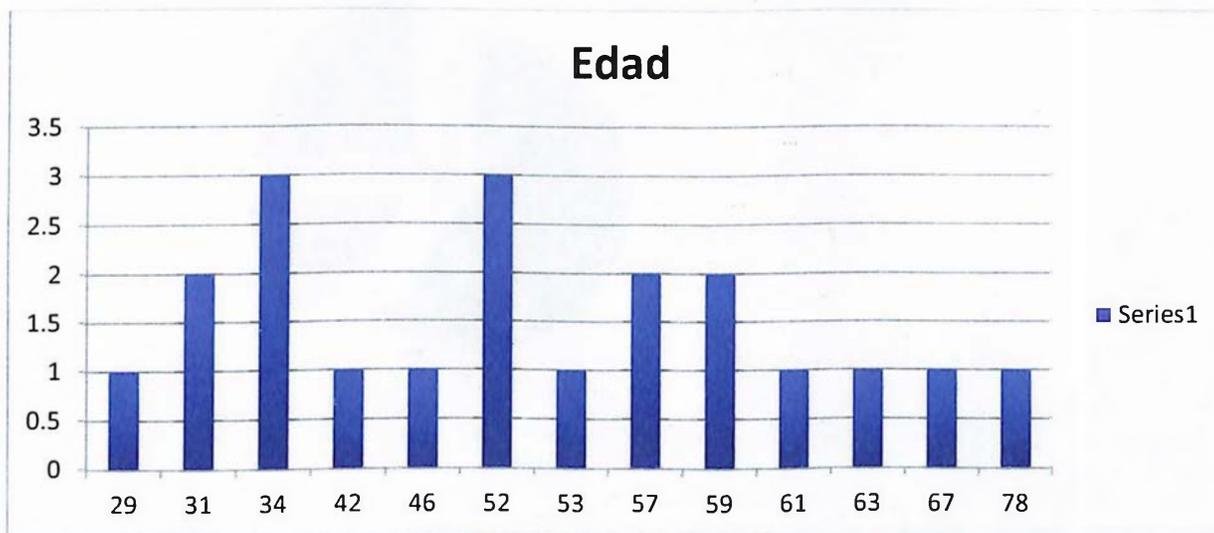
De los 20 pacientes estudiados el sexo predominante fue femenino, con un porcentaje de 95%. Restando el 5% al sexo masculino.

Con esto concluimos que la prevalencia se encuentra más en mujeres por el tipo de histología de las metástasis cerebrales.

Cuadro. 2 Rango de Edad más frecuente de la población estudiada

Edad	Cantidad
29	1
31	2
34	3
42	1
46	1
52	3
53	1
57	2
59	2
61	1
63	1
67	1
78	1

Gráfica. 2



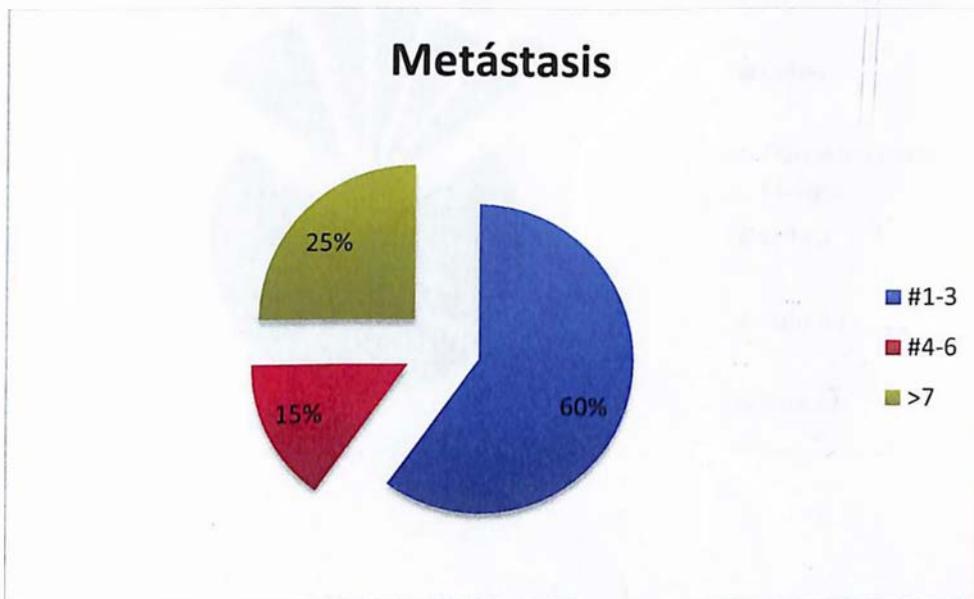
De los 20 pacientes estudiados hay dos rangos de edades que predominan; 34 y 52 años, con un porcentaje equitativo de 3%. Siendo el rango siguiente entre 57-59 años con un 2%, observándose así también en el rango de 61-78 años con el mismo porcentaje.

Con respecto a la edad de los participantes en esta investigación, notamos que la enfermedad puede aparecer indistintamente de la edad, por lo tanto no hay relación con la aparición de las metástasis cerebrales.

Cuadro. 3 Cantidad de Metástasis

Metástasis	Frecuencia
#1-3	12
#4-6	3
>7	5

Gráfica. 3

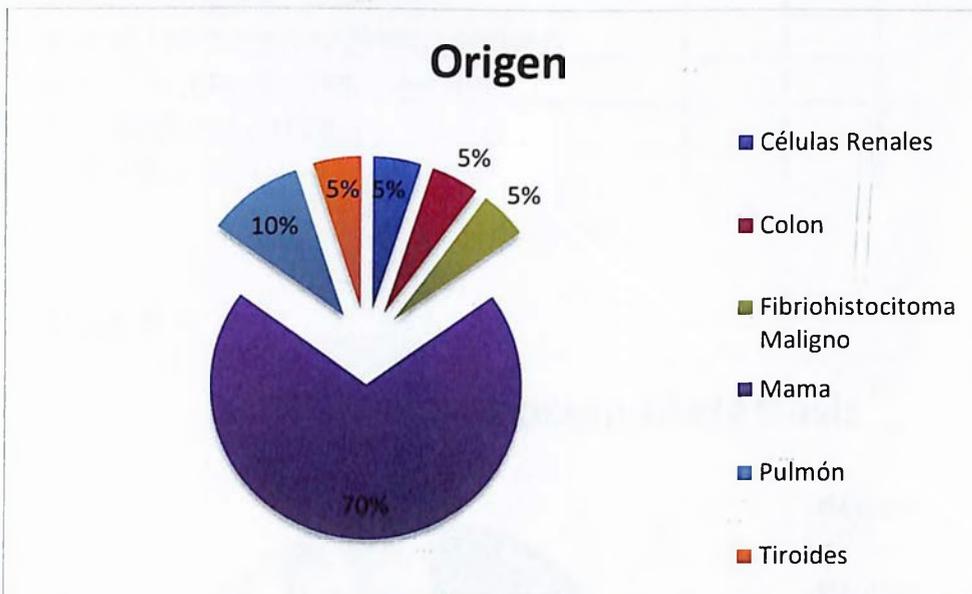


Un 60% de los pacientes tenían oligometástasis en cantidad de menor de tres. Se destaca además, la incidencia de múltiples metástasis está en un porcentaje alto, significando un 15% de la población estudiada.

Cuadro. 4 Las Metástasis según su Origen Primario

Origen	Cantidad
Células Renales	1
Colon	1
Fibriohistocitoma Maligno	1
Mama	14
Pulmón	2
Tiroides	1

Gráfica. 4

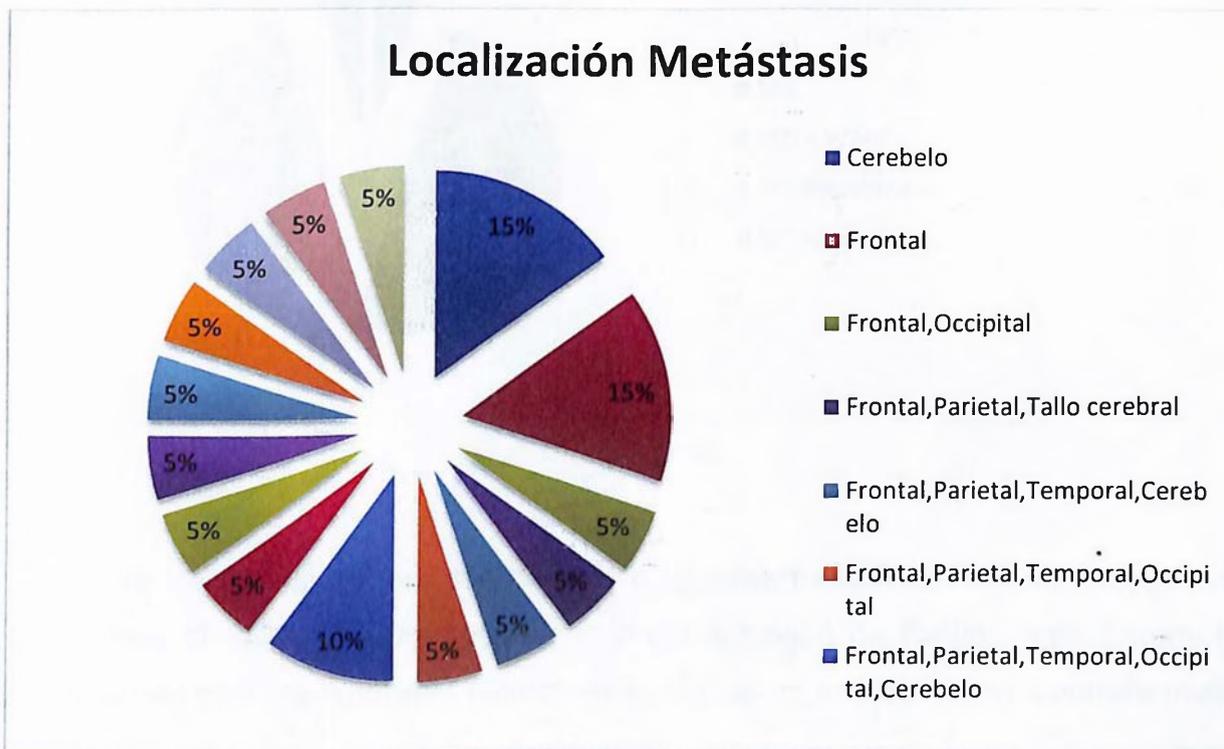


En relación al origen de la enfermedad primaria, la mayor frecuencia se registró en mama con una incidencia de un 70%. Seguido del pulmón, en un 10%, dejando al resto con un porcentaje equitativo. Evidenciando la concordancia de lo que se presenta en la literatura.

Cuadro. 5 Topografía de mayor incidencia según su localización

Localización	Frecuencia
Cerebelo	3
Frontal	3
Frontal,Occipital	1
Frontal,Parietal,Tallo cerebral	1
Frontal,Parietal,Temporal,Cerebelo	1
Frontal,Parietal,Temporal,Occipital	1
Frontal,Parietal,Temporal,Occipital,Cerebelo	2
Occipital	1
Parietal	1
Parietal,Temporal	1
Parietal,Temporal, Occipital	1
Parietal,Temporal,Occipital,Cerebelo	1
Parietal,Temporal,Tallo cerebral	1
Tallo cerebral,Cerebelo	1
Temporal	1

Gráfica. 5



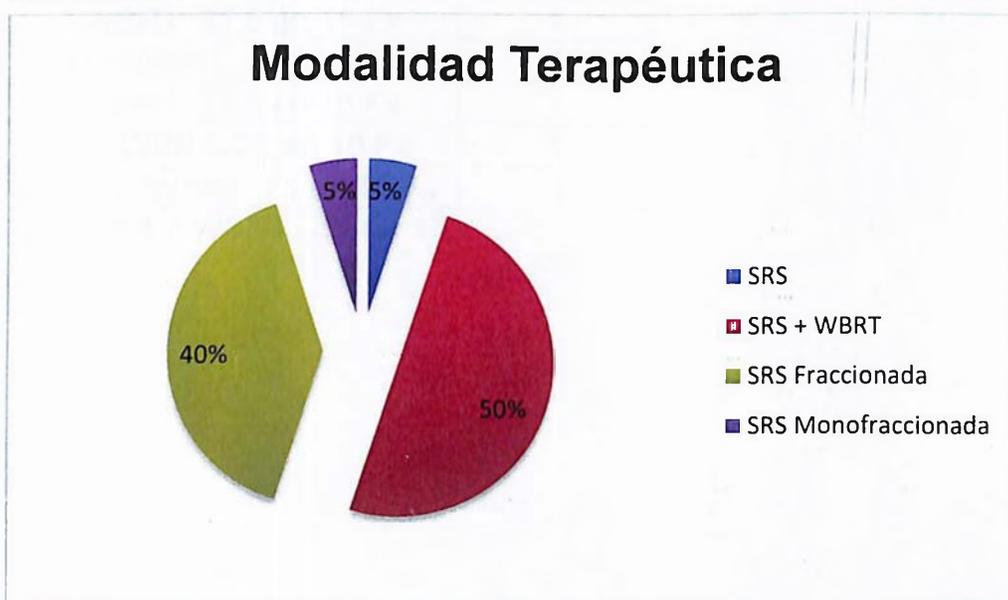
En relación a la localización de las metástasis, la mayor frecuencia se registró en el lóbulo frontal y el cerebelo con una incidencia de un 15%.

Donde se destaca que cuando las metástasis son múltiples, pueden abarcar todas las regiones cerebrales. Por consiguiente, es efectivo los déficits neurológicos presentes en estos pacientes.

Cuadro. 6 Topografía de Modalidad Terapéutica según la cantidad de metástasis

Modalidad Terapéutica	Frecuencia
SRS	1
SRS + WBRT	10
SRS Fraccionada	8
SRS Monofraccionada	1

Gráfica. 6



De los 20 casos tratados con las diferentes modalidades terapéuticas para las metástasis al SNC, un 50% recibieron la combinación de Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal más Radioterapia Holocraneal, lo cual va acorde con la literatura revisada.

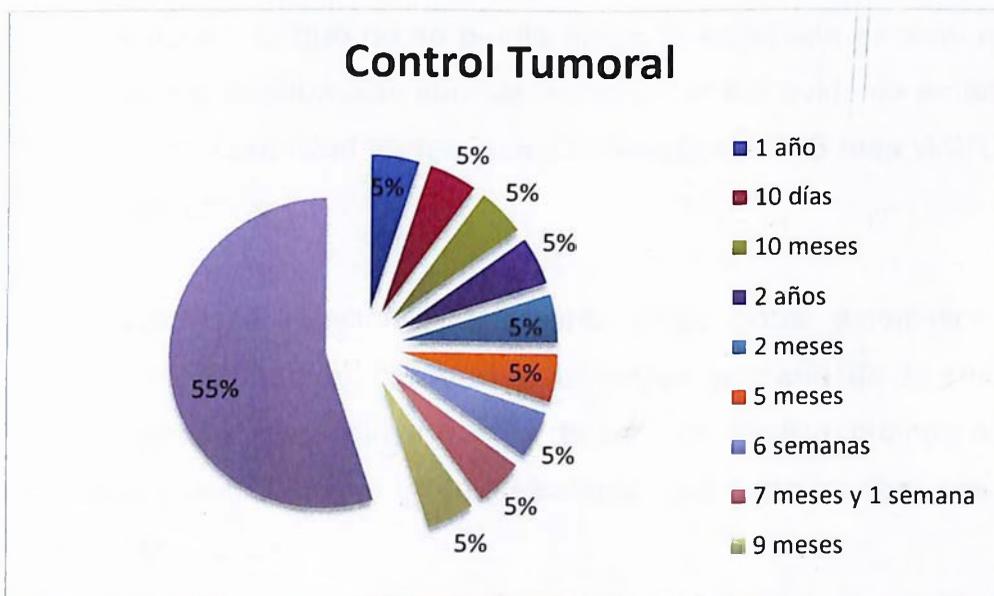
Cuadro. 7 Caracterización de las diferentes dosis y fraccionamientos

Dosis	Frecuencia
15	1
16	1
18	1
20	2
23	1
25	1
34	1
12,25 /WBRT: 20 en 5 Fx	1
14,25 /WBRT: 25 en 10 Fx	1
15 / WBRT: 37.5 en 15 Fx	1
15,20,23	1
15,22 / WBRT: 25 en 10 Fx	1
16,20	1
17 / WBRT: 37.5 en 15 Fx	1
17,15 / WBRT: 37.5 en 15 Fx	1
18 / WBRT: 37.5 en 15 Fx	1
20,25 /WBRT: 25 en 10 Fx	1
20.5,14 /WBRT: 25 en 10 Fx	1
22.4,36.4 / WBRT: 25 en 10 fx	1

Cuadro. 8 Relación del tiempo transcurrido para lograr control tumoral

Control Tumoral	Frecuencia
1 año	1
10 días	1
10 meses	1
2 años	1
2 meses	1
5 meses	1
6 semanas	1
7 meses y 1 semana	1
9 meses	1
Vivas	11

Gráfica. 8



En lo relativo a la correlación entre la modalidad de tratamiento y el control tumoral, se evidencia que en los casos de combinación de técnica se puede lograr una sobrevivida libre de enfermedad de un 55%, observado en nuestra población estudiada. Se pudo comprobar también que existe una relación directa en cuanto al origen del tumor primario, donde expresa la agresividad del mismo.

VIII. DISCUSIÓN

Las oligometástasis cerebrales tienen mayor control tumoral y menor recurrencia cuando se tratan con Radiocirugía Estereotáctica Intracraneal. De igual manera dar un Boost de SRS al lecho metastásico o a la metástasis misma, mejora significativamente el control loco-regional y el funcionamiento neurocognitivo del paciente.

La Radioterapia Holocraneal sigue siendo un tratamiento paliativo muy efectivo en las metástasis múltiples y en aquellos casos donde la histología del tumor primario sea muy radio-resistente.

A pesar de que no se pueda medir la sobrevida general en esta investigación, por lo menos, la sobrevida libre de enfermedad fue evidente en aquellos pacientes que recibieron la modalidad terapéutica combinada de SRS más WBRT, reflejándose en un 55% de los casos.

Hubo una relación directamente proporcional estadísticamente en cuanto al número de metástasis cerebrales, el origen primario de la metástasis y el control tumoral; donde se concluye que es de peor pronóstico, cuando son múltiples lesiones, de una histología quimio y radioresistente; por ende mucho más difícil de obtener un buen control tumor.

IX. CONCLUSIÓN

Al analizar los resultados que nos arrojó esta investigación de pacientes tratados en CDD Radioterapia-Clínica Abreu, con las diferentes modalidades terapéuticas para metástasis cerebrales, podemos concluir:

1. De los 20 pacientes estudiados, el 70% del origen de las metástasis al SNC, fueron de Cáncer de Mama coincidiendo con la lectura bibliográfica.
2. La localización más frecuente de diseminación cerebral son la región frontal y el cerebelo; representado por un 15% equitativamente en nuestra población.
3. Se observó que la edad no es influyente para la aparición de metástasis cerebrales.
4. En cuanto a las dosis administradas, sólo se estableció que al combinar técnicas radioquirúrgicas, la dosis de Radioterapia Holocraneal debe disminuirse cuando concurrentemente se administra SRS para oligometástasis. La regla de las dosis en Radiocirugía es dar altas dosis a las de volumen más pequeño y viceversa, para irradiar menos tejido sano por dispersión.
5. Existe una correlación en cuanto al control tumoral que se logró para tratar oligometástasis y combinación de modalidades terapéuticas, resultando en 55% para el control tumoral y un 55% de los casos tratados con WBRT más SRS.

X. RECOMENDACIONES

Dado que los tumores más frecuentes en metastazisar al encéfalo son sistémicos y agresivos desde su inicio, hay que ponderar el diagnóstico temprano de las metástasis cerebrales y el seguimiento de la misma con prudencia. Este se debe realizar mediante una TAC con y sin contraste de cráneo y mejor aún una RMN cerebral, para identificar el número y localización de las mismas. Es importante saber la naturaleza del origen primario y tener la enfermedad controlada a pesar de la diseminación intracraneal.

1. Para aquellos tumores donde la histología se sabe que es quimio y radio-resistentes, considerar iniciar el tratamiento con SRS y ponderar si dar a continuación o se espera continuar con Radioterapia Holocraneal, por la alta recurrencia que se manifiesta en estos casos particulares.
2. Identificar las metástasis múltiples y el estado funcional del paciente para tratamiento con WBRT sólo, utilizando las nuevas técnicas de preservación del hipocampo.
3. En casos de metástasis únicas ofrecer cirugía dependiendo de la localización o SRS, ya sea fraccionada o no.
4. Siempre ofrecer la combinación de SRS más WBRT en las oligometástais con un tumor primario controlado.
5. Garantizar el monitoreo y las evaluaciones de seguimiento y control de las metástasis para futuras recurrencias.
6. Siempre ofrecerle al paciente una calidad de vida pese a su enfermedad.: *"primum non nocere"*.
7. Identificar los riesgos y factores pronósticos individualizando cada caso para categorizar al paciente y poder ofertar el mejor tratamiento que aumente el control tumoral y disminuya las recurrencias.

XI. REFERENCIAS

1. Urdaneta, N, Vera, A, Peschel, R, Wilson, L. *Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario*, 2^{da} Ed, Caracas (Venezuela): Editorial DISINLIMED, C.A.; 2009: 1345-1347
2. Perez and Brady's. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th Ed, Philadelphia, PA (USA): Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2013: p.351-361.
3. Norden A, Wen, P, Kesari S. Brain metastases. *Current Opinion in Neurology* 2005; 18: 654-661.
4. American College of Radiology. Multiple Brain Metastases. ACR Appropriateness Criteria. 2011:1-9.
5. Mehta M, Tsao M, Whelan T, Morris D, Hayman J, Flickinger J, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Evidence-Based review of the Role of Radiosurgery for Brain Metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005; 63: 37-46.
6. Wong J, Hird A, Kirou-Mauro A, Napolskikh J, y Chow E. Quality of life in brain metastases radiation trials: a literature review. *Current Oncology*. 2008; 15: 25-45.
7. Kleinberg, Lawrence R. *Brain Metastasis A Multidisciplinary Approach*, 1st Ed, New York (USA): Demos Medical Publishing; 2009
8. Gupta, T. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all? *Annals of Oncology* 2005; 16: 1749-1754
9. Frighetto, Leonardo, MD, De Salles, Antonio A, MD, Medin, Paul, PhD et al. Shaped Beam Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy for the Brain and Spine. *Techniques in Neurosurgery*. 2003; 9: 204-217
10. Roberge, David, MD, Parney, Ian, MD, PhD, et al. Radiosurgery to the Postoperative Surgical Cavity: Who Needs Evidence? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012; 83: 486-493
11. Aristu, J.J, Ciérvide, R. Guridi, J., et al. Stereotactic Radiation Therapy. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2009; 32: 61-71

12. Barnholtz-Sloan, Jill S, Yu Changhong, Sloan Andrew E., et al. A Nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro-Oncology*. 2012
13. Pirzkall, Andrea, Debus, Jürgen, Lahr, Frank, et al. Radiosurgery Alone or in Combination with Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 3563-3569
14. Kocher, Martin, Soffiatti, Riccardo, Abacioglu, Uful, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy versus Observation after Radiosurgery or Surgical Resection of one to three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 134-141
15. Fuller, Brian G., MD, Kaplan, Irving D., MD, Adler, John, MD, et al. Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: The importance of Adjuvant Whole Brain Irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1992; 23: 413-418
16. Kondziolka, Douglas, MD, Patel, Atul, MD, Lunsford, L. Dade, et al. Stereotactic Radiosurgery plus Whole Brain Radiotherapy versus Radiotherapy alone for patients with Multiple Brain Metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999; 45: 427-434
17. Andrews David W., Scott, Charles B., Flanders, Adam E., et al. Whole Brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *The Lancet*. 2004; 363: 1665-72
18. Sneed, Penny K., MD, Lamborn, Kathleen R., PhD, Forstner, Julie M., et al. Radiosurgery for Brain Metastases: Is whole Brain Radiotherapy Necessary? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999; 43: 549-558
19. Eichler, April F., Loeffler, Jay S. Multidisciplinary Management of Brain Metastases. *The Oncologist*. 2007; 12: 884-898
20. Mehta, Minesh P., MD, Tsao, May N., MD, Whelan, Timothy J., MD, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Evidence-Based Review of the role of Radiosurgery for Brain Metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005; 63: 37-46

21. Hasan, Shaakir BS, Shah, Ashish H. BS, Bregy, Amade MD, et al. The Role of Whole-brain radiation therapy after stereotactic radiation surgery for brain metastases. Practical radiation Oncology. 2013
22. Goetz, Pablo, Ebinu, Julius O, Roberge, David, et al. Current Standards in the Management of Cerebral Metastases. International Journal of Surgical Oncology. 2012

XII. ANEXOS

XII.1. Instrumento de Recolección de Datos

Protocolos para el manejo de metástasis cerebrales tratadas con Radiocirugía Estereotáxica Intracraneal en un Acelerador Lineal (CLINAC): Experiencia de 20 casos tratados en la Unidad de Radioterapia y Radiocirugía de la Clínica Abreu durante el período 2010-2013.

Instrumento de recolección de la información

I. Información general

Edad: _____ Sexo: Masculino 0 Femenino 0

II. Antecedentes

1. Cantidad de metástasis cerebrales

1-3 4-6 > 7

2. Origen de las metástasis cerebrales: _____

3. Localización de las metástasis cerebrales

Lóbulo frontal Lóbulo parietal Lóbulo temporal
 Lóbulo occipital Tallo cerebral Cerebelo

4. Modalidad terapéutica utilizada

Radiocirugía monofraccionada Radiocirugía hipofraccionada
 Radiocirugía combinada con Radioterapia holocraneal

5. Dosis administrada (Gy): _____

III. Información sobre el tratamiento

6. ¿Cuándo inició el tratamiento? ___/___/___

7. ¿Cuándo culminó el tratamiento? ___/___/___

8. Estatus pos-tratamiento:

Vivo Fallecido

9. Si falleció, tiempo vivido luego del procedimiento (semanas) _____

XII.2. TABLAS

Tabla 1. Escala de estado funcional Karnofsky (KPS)

<u>Puntuación</u>	<u>Características clínicas</u>
100	Normal. Sin evidencia de enfermedad
90	Actividad normal. Síntomas menores.
80	Actividad normal con esfuerzo. Algún síntoma.
70	Se vale por sí mismo, pero no puede llevar a cabo una actividad normal.
60	Requiere asistencia ocasional. Cuidados para la mayoría de las cosas.
50	Requiere considerable asistencia y frecuente cuidado médico.
40	Incapacitación. Requiere especial asistencia y cuidados.
30	Muy incapacitado. Hospitalizado. No muerte inmediata.
20	Muy enfermo. Necesita tratamiento de soporte.
10	Moribundo. Proceso en progresión rápida.
0	Muerto
Buen pronóstico en 5 años para resultados > 70%.	

Tabla 2. METASTASIS CEREBRALES: Clasificación Pronóstica del RTOG RPA

Clase RPA	Criterios	Mediana de supervivencia
CLASE I	Se cumplen todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - KPS \geq 70 - < 65 años - Tumor primario controlado - Ausencia de metástasis extracraneales 	7.1 meses
CLASE II	KPS \geq 70 y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - < 65 años - Tumor primario no controlado o sincrónico - Presencia de metástasis extracraneales 	4.3 meses
CLASE III	KPS < 70	2.3 meses

KPS: Karnofsky Performance Status. RPA: Recursive Partitioning Analysis. RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

Tabla 3. Clasificación del SIR para Metástasis Cerebrales

Table 1. Score index for radiosurgery in brain metastases (SIR)

Variable	Score		
	0	1	2
Age (y)	≥60	51-59	≤50
KPS	≤50 or less	60-70	80-100
Systemic disease status	Progressive disease	Stable disease or partial remission	Complete clinical remission or no evidence of disease
Lesions (n)	≥3	2	1
Largest lesion volume (cm ³)	>13	5-13	<5

Tabla 4. Clasificación GPA para Metástasis Cerebrales

Graded Prognostic Assessment (GPA)

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

	Score		
	0	0.5	1.0
1 – Age	> 60	50–59	< 50
2 – KPS	< 70	70–80	90–100
3 – Number of CNS metastases	> 3	2–3	1
4 – Extracranial metastases	Present	--	None
GPA Score (Sum of the 4 scores above)			
Median Survival (months)			
Number of patients*			
0 – 1	2.6	143	
1.5 – 2.5	3.8	666	
3	6.9	168	
3.5 – 4	11	102	

KPS = Karnofsky Performance Status; CNS = central nervous system.

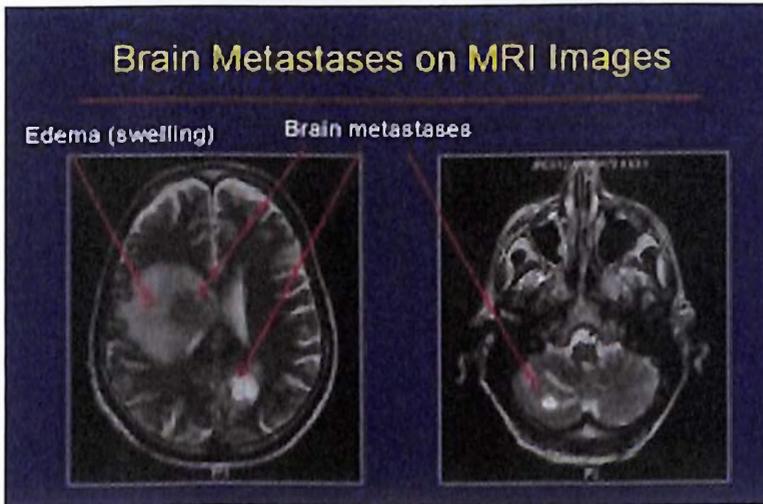
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:510-4.

Tabla 5. Comparación de las características entre WBRT y SRS

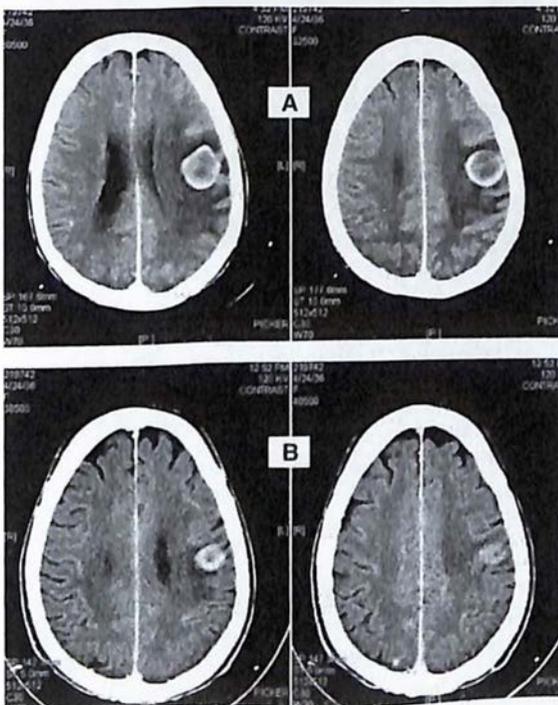
	WBRT	Radiocirugía
Dosis	180-200 cGy	1000-4000 cGy
Fracciones	10-40	1-5
Tasa de Dosis	400 mu / min	1000 mu / min (Trilogy)
Tiempo	2-8 semanas	1 día a 2 semanas
Margen	0.5-2 cm	0-0.2 cm
Duración de Tratamiento por Fracción	5-20 min	15 min-5 horas (avg. 1 hora, 22 min)

XII.3. FIGURAS

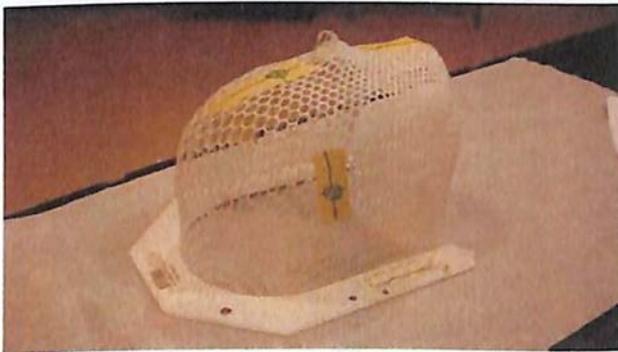
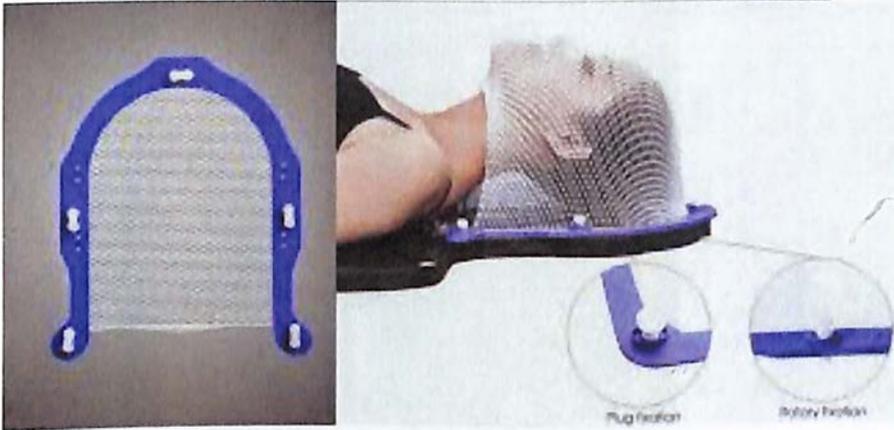
Imágenes de Metastasis Cerebrales en una Resonancia Magnética



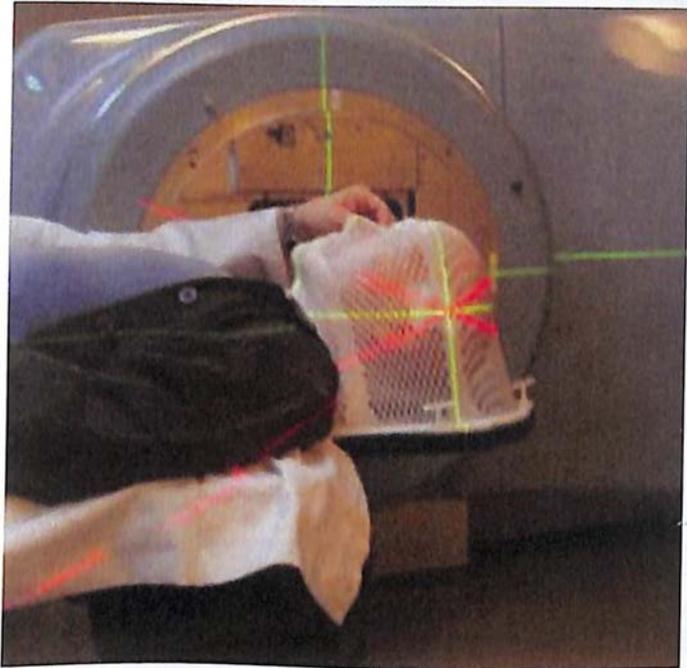
Imágenes de Metastásis Cerebrales en una Tomografía Axial Computarizada



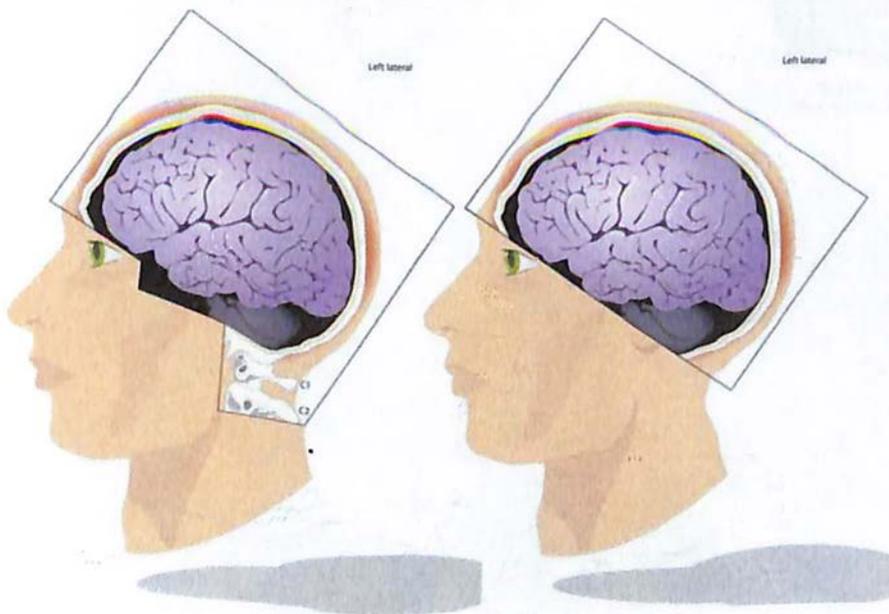
Máscara Termoplástica utilizada en Radioterapia Holocraneal



Colocación del paciente en el Acelerador Lineal



Campos de Irradiación Holocraneal (WBRT)



Marcos Estereotáticos utilizados en Radiocirugía



SRS Frames



Elekta Fraxion™
Stereotactic Frame Interface
for Fraxion systems



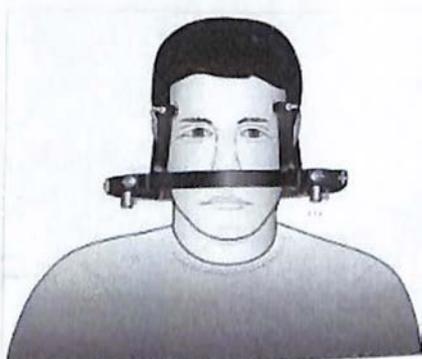
BrainLAB
Stereotactic Frame Interface
and non-invasive Mask Systems



Varian / Radionics™ / CRW/BRW
Stereotactic Frame Interface



Leksell Gamma Knife®
Stereotactic Frame Interface



Máscara Byte-Block para Radiocirugía Estereotáctica Fraccionada



Acelerador Lineal Trilogy de Varian



XII.4. CRONOGRAMA

Variables	Tiempo: 2012-2013	
Selección del tema		Noviembre
Búsqueda de referencias	2010-2013	Enero - Mayo
Ejecución revisión de expedientes		Abril
Elaboración del anteproyecto		Mayo
Sometimiento y aprobación		Mayo –Junio Junio
Tabulación y análisis de la información	2013	Julio
Redacción del informe		Julio
Revisión del informe		Julio
Encuadernación		Julio
Presentación		Julio

XII.5. COSTOS Y RECURSOS

IX.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y 2 clínicos) • Personal medico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			
IX.3.2. Equipos y Materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	160.00	320.00
Lápices	2 unidades	3.00	6.00
Borras	1 unidad	4.00	4.00
Bolígrafos	2 unidades	25.00	50.00
Sacapuntas	1 unidad	10.00	10.00
Libreta de Apuntes	2 unidades	250.00	500.00
Impresora Epson L555	1 unidad	12,573.00	12,573.00
Computador MacBook Pro	1 unidad	66,000.00	66,000.00
Cartuchos tinta L555 Negra	1 paquete, 1 unidad	2,196.00	2,196.00
Cartuchos tinta L555 Multicolor	1 paquete, 1 unidad	2,196.00	2,196.00
IX.3.3. Información			
Adquisición de libros	4	31,038.00	31,038.00
Revistas	1	2,100.00	2,100.00
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
IX.3.4. Económicos*			
Encuadernación	2	100.00	200.00
Empaste	5	300.00	1,500.00
Transporte			15,000.00
Inscripción al curso			6,000.00
Total			\$139,693.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XIII.5. Evaluación

Sustentante

Dra. Lourdes Marmolejos
(Radioterapeuta Oncólogo)

Ex. 453-05 / CMD No. 22042
Dra. Lourdes Altagracia Marmolejos Machado



Asesores:

Dr. Enrique Mendoza
(Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez
(Metodológico)

Jurados

Autoridades



Víctor Moreno
Coord. Residencia Oncología Radioterápica



Víctor Moreno
de Enseñanza



Dr. José Javier Asills Záiter
Decano Facultad Ciencias de la Salud (UNPHU)

Fecha de Presentación: 5/5/2015
Calificación: 100