



UNIVERSIDAD ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DR ENRIQUE ORTEGA MOREIRA

TÍTULO: SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON METÁSTASIS
CEREBRALES TRATADOS CON RADIOTERAPIA HOLOCRAEAL,
HOSPITAL REGIONAL DEL IESS “DR. TEODORO MALDONADO CARBO”
2015-2016

TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO
PREVIO A OPTAR EL GRADO DE:

MÉDICO
JORGE DAVID ÁVILA ZAMBRANO

TUTOR:
LOURDES GONZÁLEZ LONGORIA BOADA

SAMBORONDÓN, JULIO, 2017

APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 4 de Septiembre del 2017

Yo Lourdes González Longoria Boada, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema “SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES TRATADOS CON RADIOTERAPIA HOLOCRAANEAL” presentado por el alumno Jorge David Ávila Zambrano egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira” de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de enero del 2015 a diciembre del 2016 en el hospital Teodoro Maldonado Carbo de la Ciudad de Guayaquil.

Atentamente

Dra. Lourdes González Longoria Boada

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a todos aquellos que siempre confiaron en mí durante estos seis años de carrera universitaria.

A Dios, si bien no me considero una persona religiosa, siempre he creído que hay alguien que guía mis pasos y me ha permitido llegar a este momento.

A mi familia por siempre creer en mí, y estar a mi lado durante los buenos y malos momentos de mi vida.

A mi novia Larissa por haberme acompañado durante este largo camino, brindarme su apoyo y motivarme a ser mejor todos los días.

A mis profesores, a quienes siempre recordaré como grandes tutores, por haber encendido una luz en el proceso de aprender esta hermosa ciencia llamada medicina.

Finalmente, quisiera dedicar este trabajo a todas las personas que luchan contra el cáncer, y que día a día se llenan de valor para seguir adelante aun cuando saben que quizás no ganen la batalla. Por ser verdaderos guerreros.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo de investigación no hubiera sido posible sin la ayuda de:

La Dra. Lourdes González Longoria Boada, por su ayuda durante la elaboración de mi tesis y por su interés en este trabajo.

La Dra. Isis Solís, por brindarme los recursos para elaborarlo dentro del área de radioterapia del hospital del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”.

El Dr. Dennis Layana por haber sido mi profesor de oncología y haberme orientado en la elección de este tema de investigación, además de llenarme de interés sobre el fascinante pero desconocido mundo de la radio-oncología.

A la PhD. Yolanda Valdés por haberse tomado el tiempo y haber tenido la paciencia para revisar detalladamente mi trabajo de investigación y siempre orientarlo a la excelencia.

A la Dra. Sunny Sánchez, quien fue mi primer referente en cuanto a investigación y constante aprendizaje, por siempre creer que era capaz de cumplir mis metas académicas y brindarme su apoyo incondicional.

A la Fundación Leonidas Ortega Moreira por otorgarme una beca para realizar mis estudios en tan prestigiosa institución.

Finalmente, agradezco a la UEES, por sembrar en mí el deseo de investigar y llenarme de experiencias que jamás olvidaré.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	11
2.- CAPÍTULO 1: PREÁMBULO	13
2.1 Antecedentes	13
2.2 Descripción del Problema.....	16
2.3 Pregunta de investigación.	17
2.4 Justificación o importancia de la investigación.....	17
2.5 Objetivos de la Investigación	18
2.5.1 Objetivo General.....	18
2.5.2 Objetivos específicos.....	19
2.6 Planteamiento de la hipótesis	19
3.- CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	20
3.1 Anatomía del cerebro	20
3.2 Metástasis cerebrales.....	22
3.3 Tratamiento de las metástasis cerebrales.....	27
3.4 Radioterapia Holocraneal	29
3.5 Supervivencia de los pacientes	32
3.5.1 Análisis de particionamiento recursivo (RPA)	32
3.5.2 Puntuación Rotterdam	33
3.5.3 Índice de puntuación para radiocirugía	34
3.5.4 Puntuación básica de la metástasis cerebral	35
3.5.5 Graded Prognostic Assessment (GPA).....	36
3.5.6 Diagnostic-Specific Graded Prgonostic Assessment	37
4.- CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	42

4.1 Diseño de la Investigación	42
4.1.1 Lugar y alcance	42
4.1.2 Conceptualización y operacionalización de las variables	43
4.2 Población y Muestra	47
4.3 Método de Muestreo.....	47
4.3.1 Criterios de inclusión	47
4.3.2 Criterios de exclusión	47
4.4 Instrumentos de recolección de datos	48
4.4.1 Técnicas de investigación y procedimientos de la investigación	48
4.5 Aspectos éticos	50
5.- CAPÍTULO 4: RESULTADOS.....	50
6.-CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN.....	65
7.- CAPÍTULO 6 CONCLUSIÓN	69

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla #1 Análisis de particionamiento recursivo (RPA)	33
Tabla #2 Escala Rotterdam de supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales	34
Tabla #3 Índice de puntuación para radiocirugía	35
Tabla #4 Puntuación básica de metástasis cerebrales	35
Tabla # 5 Puntuación del <i>Graded Prognostic Assessment</i> de RTOG protocolo 9508	36
Tabla # 6. Tiempo de supervivencia de pacientes basado en la puntuación de la <i>Graded Prognostic Assessment</i>	36
Tabla #7. <i>Diagnostic-Specific Graded Prognostic Assessment</i>	39
Tabla #8 Índice Karnofsky de estado de rendimiento	41
Tabla # 9. Conceptualización y operacionalización de las variables	43
Tabla #10 Edad de los pacientes en estudio	51
Tabla #11. Sexo de los pacientes	51
Tabla # 12. Tumor primario originario de las metástasis cerebrales	52
Tabla # 13. Tipo de lesión	52
Tabla # 14. Presencia de metástasis extracraneales	53
Tabla # 15. Método diagnóstico de las metástasis cerebrales	53
Tabla #16. Índice Karnofsky de los pacientes	53
Tabla #17. Clasificación RPA de los pacientes	54
Tabla #18. Calificación GPA de los pacientes	55
Tabla # 19. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia según la edad de los pacientes	56
Tabla #20. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia según el sexo de los pacientes	57
Tabla #21. Resumen Medias y medianas para el tiempo de supervivencia según el tipo de tumor primario	58
Tabla #22. Medias y medianas de supervivencia según el tipo de lesión	60

Tabla # 23. Medias y medianas de supervivencia según la presencia de metástasis extracraneales61

Tabla #24. Medias y medianas de supervivencia según el Índice Karnofsky.....62

Tabla #25. Medias y medianas de supervivencia según la clasificación RPA63

Tabla #26. Medias y medianas de supervivencia según la calificación GPA64

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia global de los pacientes	55
Figura .2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia según la edad de los pacientes	56
Figura 3. Curva de Kaplan Meier de supervivencia según el sexo de los pacientes	57
Figura 4. Curva Kaplan-Meier de tiempo de supervivencia según el tipo de tumor primario	59
Figura 5. Curva Kaplan-Meier de tiempo de supervivencia segun el tipo de lesión	60
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia según la presencia de metástasis extracraneales	61
Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de tiempo de supervivencia según el Índice Karnofsky	62
Figura 8. Curva Kaplan-Meier de supervivencia según la clasificación RPA	63
Figura 9. Curva Kaplan-Meier de supervivencia según la calificación GPA	64

RESUMEN

Las metástasis cerebrales son unas de las complicaciones neurológicas más comunes en los pacientes con cáncer. El tratamiento de elección es la radioterapia holocraneal, demostrando mejora de la sintomatología y prolongando el tiempo de vida. Sin embargo, en Ecuador no hay estudios que indiquen la supervivencia aproximada en pacientes con metástasis cerebrales. La finalidad de este estudio es describir la supervivencia global en los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal en el período 2015-2016 en el hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo. Esta investigación siguió un modelo observacional descriptivo transversal. Para ello, se utilizó la base de datos del área de radioterapia de dicho hospital como marco de referencia. La muestra fue de 48 pacientes, se utilizó la curva de Kaplan-Meier y se corroboró los resultados con test no paramétricos. La supervivencia global fue de 8.4 meses, y los factores que indicaban un mayor tiempo de supervivencia fueron: edad menor de 65 años, índice Karnofsky mayor o igual a 70, metástasis provenientes de cáncer de mama, clase RPA I, y calificación GPA 3.5-4. También se comparó los resultados obtenidos con indicadores pronósticos pre-existentes. Para la escala RPA el promedio de tiempo de supervivencia fue 2.2 meses superior; mientras que en la puntuación GPA fue 4.1 meses superior. Así mismo se describió la mediana de supervivencia dependiendo del tumor primario; la mayor fue de 10,3 meses y la menor de 0,5 meses en aquellas provenientes de mama y cérvix respectivamente.

1.- INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales (MC) son unas de las complicaciones neurológicas más comunes y de peor pronóstico en el paciente oncológico, por lo que representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La incidencia de las metástasis cerebrales ha aumentado en los últimos treinta años como consecuencia del incremento de supervivencia en los diferentes tipos de neoplasias y el desarrollo de las técnicas imagenológicas diagnósticas, que permiten la detección temprana de las mismas. Diferentes estudios han demostrado que entre el 20-40% de los pacientes con cáncer, tiene alta probabilidad de desarrollar metástasis en el cerebro; siendo sintomáticos entre el 60-75% (1).

Debido a su agresividad, las metástasis cerebrales deben ser tratadas en todos los casos que se presenten. El tratamiento más utilizado para estas, es la radioterapia holocraneal (RH); la misma que posterior a su aplicación mejora la sintomatología, reduce el tamaño del tumor y aumenta el tiempo de supervivencia de los pacientes. Algunos tumores primarios como el de mama y el de pulmón (especialmente el de células pequeñas) son más radiosensibles que otros, como por ejemplo el melanoma, el de colon y el renal. Las indicaciones de este tratamiento incluyen la presencia de múltiples metástasis cerebrales, oligometástasis (una a tres metástasis) con enfermedad sistémica pobremente controlada, oligometástasis muy grandes para radiocirugía estereotáctica (SRS) (mayores de 4 cm), y posterior a cirugía o radiocirugía estereotáctica (2).

En recientes investigaciones se ha cuestionado el uso de la radioterapia holocraneal, debido a que los efectos adversos de la radiación pueden causar un deterioro funcional severo. Incluso se ha empezado a perfeccionar otras técnicas que puedan reemplazarla y disminuir la cantidad de efectos radiotóxicos, como la radiocirugía estereotáctica.

La presente investigación tiene como propósito describir el tiempo de supervivencia de los pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales y que fueron tratados con radioterapia holocraneal. También busca clasificar (mediante características clínicas y biológicas) a los pacientes dentro de diferentes grupos establecidos por índices pronósticos ya existentes. Posteriormente, se comparará los resultados obtenidos con los resultados de aquellas escalas, y se determinará si esos resultados son parecidos o no a la población de este estudio.

2.- CAPÍTULO 1: PREÁMBULO

2.1 Antecedentes

En el año 2015, la incidencia anual de las neoplasias cerebrales en Estados Unidos fue de 20 casos por cada 100000 personas, de los cuales, los tumores metastásicos representaban el 61% de los mismos (3). Aunque la prevalencia exacta de las metástasis cerebrales no ha sido descrita, varios estudios indican que es de aproximadamente 8,6 por cada 100000 habitantes, representando una complicación en aproximadamente el 30% de todos los pacientes con cáncer sistémico (4). Se estima que cada año aparecen hasta 170000 nuevos casos de metástasis cerebrales en Estados Unidos y se especula que el aumento de su incidencia se debe a varios factores, incluyendo un mayor tiempo de supervivencia de los pacientes, mejores métodos imagenológicos, mejor respuesta al tratamiento sistémico, y un aumento en la realización de exámenes rutinarios en personas adultas (5).

El diagnóstico de las metástasis cerebrales es más común en pacientes con tumores malignos de larga data; menos del 30% son diagnosticadas al mismo tiempo que el tumor primario o antes de reconocer el origen del mismo (1).

En los adultos, los tumores primarios que de forma más frecuente causan metástasis en el cerebro se localizan en pulmón (50%), mama (15-25%),

melanoma (5-20%), colon y riñon (6), sin embargo cualquier tumor maligno tiene la capacidad de diseminarse al cerebro; y aproximadamente de todos los pacientes con esta complicación, 15% de ellos presentan tumores primarios de origen desconocido (3).

Anteriormente, el pronóstico para los pacientes con MC era tan pobre que poco se podía determinar individualmente de cada caso y mucho menos evaluar los resultados de un tratamiento óptico. Los primeros datos aparecieron al final de la década de 1970, pero fueron publicados en 1997 cuando la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) creó un análisis de particionamiento recursivo (RPA), en el que los pacientes se dividen en tres subgrupos basados en las características clínicas y biológicas que presentan; para así posteriormente dirigir una terapéutica óptima y brindar opciones específicas para los pacientes (7).

La Radiation Therapy Oncology Group es una organización fundada en 1997 bajo el auspicio del Colegio Americano de Radiología. Además de estar afiliada a la Sociedad Americana de Radio-oncología, es considerada una entidad líder en el estudio y tratamiento de los pacientes con cáncer. Desde su creación ha publicado múltiples artículos científicos que son utilizados como referencia por oncólogos clínicos, cirujanos oncológicos y radio oncológicos para el manejo y estratificación de pacientes oncológicos (8).

Los factores predictivos favorables obtenidos por el RPA de la RTOG fueron definidos como: edad <65 años, índice Karnofsky ≥ 70 , control del tumor primario y la ausencia de metástasis extracraneales. Mediante estas características se puede predecir la supervivencia de los pacientes en 7.1 meses, 4.2 meses y 2.3 meses dependiendo de la clase a la que pertenezcan (1,2 y 3 respectivamente) (9).

Años después, esta misma organización creó otro índice llamado *Graded Prognostic Assessment* basado en características más objetivas y otorgando una calificación (del 0 al 2) a cada una de ellas; además se incluyó como variable el número de metástasis cerebrales. Los resultados obtenidos fueron superiores a los del RPA, y se dividió a los pacientes en cuatro grupos dependiendo de la puntuación obtenida. Las variables. (10)

Los factores predictivos favorables obtenidos por el GPA de la RTOG fueron definidos como: edad <65 años, índice Karnofsky ≥ 70 , presencia de lesión metastásica única y la ausencia de metástasis extracraneales. Mediante estas características se puede predecir la supervivencia de los pacientes en 2.6 meses, 3.8 meses, 6.9 meses, y 11 meses dependiendo de la clase a la que pertenezcan (1, 2, 3 y 4 respectivamente) (11).

El tratamiento de las MC tiene dos ejes, el primero es el control de la sintomatología con el uso de corticoesteroides, drogas antiepilépticas y tratamiento anticoagulante; y el segundo es la terapia dirigida propiamente al tumor con quimioterapia, agentes biológicos, radioterapia y cirugía. Dentro de la radioterapia se encuentran dos técnicas, la radioterapia holocraneal y la radiocirugía estereotáctica (12).

La dosis recomendada y mayormente utilizada para la RH es de 30Gy repartida en 10 días, durante dos semanas, a una dosis de 3Gy diarios (13). Aunque hay otros esquemas, se considera que la exposición a radiación de más de 3Gy puede causar toxicidad aguda y subaguda, afectando la capacidad neurológica y cognitiva de los pacientes, y empeorando el edema cerebral propio del proceso inflamatorio.

Los principales efectos adversos producidos por la RH son fatiga, alopecia, dermatitis, deterioro cognitivo, hipoacusia, náuseas y vómito. A pesar de que

el tiempo de vida de los pacientes que reciben este tratamiento se duplica o triplica de aquellos que no lo reciben, se cuestiona mucho si esto se ve opacada por la disminución de la calidad de vida y la cantidad de efectos adversos que la RH puede traer (14).

2.2 Descripción del Problema

Las metástasis cerebrales son relativamente comunes en los pacientes oncológicos y su diagnóstico es sencillo mediante el uso de técnicas imagenológicas como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética. Además de que su sintomatología, propia de un aumento de presión intracraneal, lleva a un exhaustivo análisis del cuadro clínico por parte del personal médico. Sin embargo en un pequeño número de pacientes puede mantenerse asintomático y ser descubierto incidentalmente (15).

Al momento de escoger un esquema terapéutico, es necesario utilizar técnicas altamente eficaces para eliminar la lesión neoplásica, mejorar la calidad de vida, disminuir la sintomatología, prolongar el tiempo de supervivencia y provocar la menor cantidad de efectos secundarios. Las metástasis cerebrales son una complicación, que con mínimas excepciones, es mortal. Por ende el tratamiento se considera paliativo, ya que en caso de que el tumor haya invadido el sistema nervioso central, es porque la terapia dirigida al tumor primario, está fallando.

Los pacientes con MC son categorizados y dirigidos a varios procesos terapéuticos, incluidos cirugía, radiocirugía y radioterapia holocraneal (16). Debido a la impermeabilidad de la barrera hematoencefálica, la terapia sistémica no es útil en el tratamiento de las MC; por lo que la radioterapia es la técnica de elección para los pacientes que presenten esta complicación.

A pesar de que la mayoría de metástasis tiene un relapso a los 3-6 meses, con el correcto uso de la RH este puede aparecer incluso después de 1 año, o incluso tener regresión completa (17). Diferentes medidas se utilizan para determinar la eficacia de la RH en pacientes con MC dependiendo de su tumor primario y control del mismo. Sin embargo los métodos más utilizados son: la valoración del tiempo de supervivencia, la reducción volumétrica de las MC, y la disminución de los síntomas.

Actualmente, a pesar de que todos los pacientes diagnosticados con MC son derivados al área de RT en diferentes hospitales, no existen investigaciones en Ecuador que muestren los resultados de este tratamiento en este tipo de pacientes. No se ha comparado con la bibliografía el tiempo de supervivencia de los mismos basados en su tumor primario, ni mucho menos indicado regresión tumoral posterior a la radioterapia.

2.3 Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los factores que inciden en el tiempo de supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal?

2.4 Justificación o importancia de la investigación

Las metástasis cerebrales son una de las complicaciones neurológicas más comunes del cáncer, presentándose aproximadamente en el 9-17% de todos los pacientes con esta patología. La incidencia de las metástasis cerebrales ha aumentado en la última década debido al diagnóstico precoz de las mismas mediante nuevas técnicas imagenológicas mejoradas y la eficacia de la terapia sistémica; la misma que prolonga la vida de los pacientes y permite que el cáncer se disemine al cerebro (18).

Las metástasis cerebrales son el tipo de tumor intracraneal más común en el mundo, y en Estados Unidos se estiman alrededor de 200000 casos anuales de enfermedad metastásica al SNC (6). Los pacientes con metástasis cerebrales que presentan sintomatología y no reciben tratamiento tiene un tiempo de vida aproximado de 1 a 2 meses; el mismo que puede ser prolongado discretamente con el uso de corticoides (19). Los pacientes tratados únicamente con radioterapia holocraneal tienen un tiempo de vida aproximado de 6-7 meses, y aquellos tratados con cirugía asociada a radioterapia o radiocirugía sobreviven de 10-14 meses. Cabe recalcar que se reportan casos en la literatura de regresión total del tumor metastásico (20).

Todos los pacientes con MC deben recibir radioterapia holocraneal, e independientemente de su tumor primario, los factores más asociados al tiempo de supervivencia son la edad, el índice Karnofsky, la presencia de otras metástasis extracraneales y el control del tumor primario. Mientras menos favorables sean los factores de riesgo, menor es el tiempo de supervivencia. (9)

El presente trabajo busca conocer el tiempo de supervivencia aproximado en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal en un hospital de Guayaquil. Debido a que en Ecuador no hay estudios previos que indiquen el tiempo de sobrevida en pacientes intervenidos con ésta técnica, la información obtenida de esta investigación servirá de referencia para pacientes que presentes las mismas características clínicas que la población en estudio.

2.5 Objetivos de la Investigación

2.5.1 Objetivo General

Evaluar los factores que inciden en la supervivencia global en los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal en el período 2015-2016 en el hospital de especialidades, Dr. Teodoro Maldonado Carbo del IESS.

2.5.2 Objetivos específicos.

1. Calcular el tiempo en meses de supervivencia alcanzados con la aplicación de la radioterapia holocraneal en los pacientes con metástasis cerebrales.
2. Relacionar la supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales según los indicadores pronósticos más utilizados.
3. Comparar el tiempo de supervivencia de los pacientes estudiados con el tiempo de supervivencia descrito en indicadores pronósticos preexistentes.
4. Valorar la supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal de acuerdo la localización del tumor primario.

2.6 Planteamiento de la hipótesis

El tiempo de supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal es diferente en cada paciente, y depende del tipo de tumor primario, y del número de metástasis.

3.- CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

3.1 Anatomía del cerebro

El encéfalo humano es una estructura anatómica con un peso de aproximadamente 1400g y constituye el 2% del peso corporal total. Es considerado el órgano encargado del pensamiento, la memoria, la consciencia, la atención, la actividad motora, comunicación, la regulación de las funciones viscerales, endócrinas, somáticas, etc. El encéfalo consta de tres subdivisiones básicas: los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico y el cerebelo.

Los hemisferios cerebrales, son dos estructuras opuestas que consisten en una corteza gris plegada, la sustancia blanca subyacente y un conjunto de masas neuronales de localización profunda denominados ganglios basales. Estos hemisferios están divididos entre sí por la cisura interhemisférica, la misma que contiene a la hoz del cerebro. La separación es completa en la región frontal y en la occipital, pero en la región central la cisura solo se extiende hasta el cuerpo calloso.

Cada hemisferio se encuentra dividido en lóbulos por cisuras entre las cuales están las dos más importantes, la lateral de Silvio y la central de Rolando. Los lóbulos cerebrales obtienen su nombre dependiendo del hueso

craneal subyacente, se dividen en seis y se llaman: 1) frontal, 2) temporal, 3) parietal, 4) occipital, 5) insular y 6) límbico.

El lóbulo frontal es el lóbulo más grande y comprende alrededor de un tercio de la superficie hemisférica. Se extiende en dirección rostral desde la cisura central hasta el polo frontal, su límite inferior es la cisura de Silvio. Este lóbulo posee cuatro circunvoluciones principales; la precentral y tres circunvoluciones horizontales: frontal superior, media e inferior. Dentro de este lóbulo se encuentra el área motora primaria, y rostrales a esta se localizan las áreas premotora y prefrontal. La circunvolución frontal inferior está dividida por las ramas ascendentes de la cisura lateral en tres áreas: orbitaria, triangular y opercular; estas dos últimas constituyen el área de Broca, relacionada con las funciones motoras de la palabra.

El lóbulo parietal se encuentra limitado, anterior por la cisura central y posterior por la cisura parietooccipital. En este lóbulo se distinguen tres porciones: la circunvolución parietal ascendente, el lóbulo parietal superior y el inferior. Posterior a la cisura central se encuentra la cisura postcentral y entre las cuales se localiza la circunvolución postcentral, estas dos estructuras conforman el área somatestésica primaria, en donde se representan las sensaciones táctiles y cinestésicas provenientes de los receptores superficiales y profundos. A su vez el lóbulo parietal inferior consta de dos circunvoluciones, la supramarginal y la angular.

El lóbulo temporal, se encuentra inferior a la cisura lateral y su cara externa presenta tres circunvoluciones: la superior, la media y la inferior. La superior constituye la corteza auditiva primaria,

El lóbulo occipital reposa sobre la tienda del cerebelo, y forma la región más posterior de los hemisferios cerebrales, siendo su límite anterior, la cisura

parietooccipital. La cara lateral de este lóbulo se forma por varias circunvoluciones irregulares separadas por la cisura occipital lateral; mientras su cara medial está dividida por la cisura calcarina que representa la corteza visual primaria, y la cisura lingual.

La ínsula es una zona cortical invaginada que solo puede ser vista al separar los lóbulos parietal y temporal, tiene forma de triángulo con vértice anteroinferior. Este lóbulo está formado por fibras cortas y largas.

El lóbulo límbico, está formado por los bordes mediales de los lóbulos temporal, parietal y frontal. Además lo forman las circunvoluciones subcallosas del cuerpo calloso y el hipotálamo, la formación del hipocampo y la circunvolución dentada.

Además de los lóbulos cerebrales, también se encuentran otras estructuras como el cuerpo calloso. Este elemento formado por fibras mielínicas, conecta prácticamente casi todas las regiones corticales de cada hemisferio cerebral. A su vez, este se divide en pico, rodilla, cuerpo y rodete. Su función principal es la transferencia interhemisférica de las discriminaciones adquiridas, memoria y experiencia sensorial.

3.2 Metástasis cerebrales

Las metástasis intracraneales son el tipo de tumor cerebral más común en adultos, con una incidencia de aproximadamente 8.3/100000. Son consideradas una de las complicaciones más devastadoras del cáncer sistémico, causando gran deterioro y disminuyendo a meses el tiempo de vida de los pacientes.

Estos tumores secundarios pueden ser únicos o múltiples y provenir de cualquier cáncer sistémico primario. En orden de frecuencia, el origen de estos proviene de: pulmón (50%), mama (15-25%), melanoma (5-20%), colon (6%), riñón (6%) y de origen desconocido (10-15%).

Para que las células metastásicas invadan los tejidos del cerebro, las células del tumor primario deben pasar primero por la circulación general, invadiendo vénulas o canales linfáticos que irrigan los tejidos que colonizan las células tumorales. Para acceder al cerebro, las células tumorales circulan antes por el corazón izquierdo, pasando por el lecho capilar pulmonar. Como consecuencia de estos, los pacientes con metástasis cerebrales usualmente tienen compromiso de este órgano, ya sea como tumor primario, o metástasis extracraneales (21).

Entre los factores que influyen a la aparición de metástasis intracraneales, se encuentra que:

1. En estado de descanso, el cerebro recibe 20-25% del flujo sanguíneo corporal, aumentando la posibilidad de un encuentro con células tumorales (22).
2. Las células tumorales de pulmón, mama, piel y colon tumorales encuentran apropiado al cerebro para su colonización metastásica. Por eso es que la probabilidad de tener un tumor secundario en el cerebro, depende del tumor primario. En pacientes jóvenes son los sarcomas los que con mayor frecuencia se asientan en el cerebro. Los tumores renales, de colon y de mama generalmente producen metástasis únicas; mientras que el melanoma y el pulmón producen múltiples (23).

3. El sitio de distribución de las metástasis cerebrales también es determinado por el grado de perfusión de las zonas encefálicas. Por ende el 85% de las metástasis cerebrales aparecen en los hemisferios cerebrales, aproximadamente 10% se encuentran en el cerebelo y solo un 3% en el tronco cerebral. Dentro de su localización en los hemisferios, se puede dividir la localización de las metástasis por el lóbulo que ocupe. Aproximadamente el 21% aparecen en el lóbulo frontal, 19% en el lóbulo parietal, 10% en el temporal y 5% en el occipital

Años antes de que aparezca una metástasis cerebral, una célula de cualquier órgano sufre una serie de cambios genéticos que permiten la proliferación descontrolada de su tejido hasta convertirse en cáncer. Se diferencian dos tipos de alteraciones genéticas, la primera incluye la activación de los genes “guardianes” que controlan la proliferación celular; el segundo incluye el silenciamiento de los genes “cuidadores” responsables de la estabilidad genética. Esto lleva a una pérdida en el control de la proliferación celular, causando mutaciones puntuales, deleciones, sobreexpresiones y translocaciones (24).

Para que un tumor crezca, necesita desarrollar su propio suplemento de sangre; y aunque puede utilizar vasos del tejido sano, este no suele ser suficiente. El factor de crecimiento vascular endotelial es uno de los muchos agentes que promueve la angiogénesis y la linfogénesis. Estos nuevos vasos son más susceptibles a la invasión de células tumorales que los vasos normales, e invaden la circulación como émbolos de células malignas (25).

Para que los tumores causen metástasis es necesario que invadan otro tejido. Esta invasión tiene tres pasos principales (26):

1. Las células tumorales se adhieren a la matriz extracelular del órgano huésped.
2. La matriz se degrada por acción de enzimas proteolíticas y atraen células inflamatorias que promueven la habilidad del cáncer en metastatizar (27).
3. Las células tumorales se mueven en la matriz extracelular para alcanzar la sangre o vasos linfáticos.

Las células tumorales con una mayor capacidad de causar metástasis tienen una mayor orientación hacia los vasos sanguíneos y son menos propensas a la fragmentación; estas células crean poros en los vasos para que el resto de células ingrese fácilmente a la circulación (28). Esto a su vez produce hipoxia, lo que aumenta el factor inducible por hipoxia (FIH), el que promueve el movimiento y la invasión celular (29). Otro gen activado por la hipoxia es el receptor de quimiocina tipo 4 (CXCR4), receptor de citocinas que estimula la migración celular y permite a las células tumorales alojarse en órganos específicos (30).

El siguiente paso para la formación de la metástasis es la intravasación, proceso en el cual las células tumorales entran a la luz vascular. Esto permite que un millón de células por gramo de tejido tumoral llegue a la circulación todos los días. Según Liotta et al, solamente el 0.01% de las células de un tumor primario tienen la capacidad de hacer metástasis (31), para esto producen enzimas como heparinasa y colagenasa que degradan la membrana basal de los vasos sanguíneos, mediante lo cual ingresan a capilares y canales linfáticos llegando a la circulación venosa por la vena cava o venas cerebrales.

El cáncer de pulmón es el más común en causar metástasis al cerebro debido a que los tumores pulmonares tienen acceso directo a las venas pulmonares, las mismas que llegan a la circulación arterial por el corazón izquierdo. Las células cancerígenas de otros órganos primero entran a la circulación venosa por la parte derecha del corazón y deben recorrer otro camino antes de llegar a la circulación arterial (32).

Después que el émbolo tumoral llega al cerebro cursa un proceso caracterizado por tres fases, primero ocluye un vaso cerebral causando isquemia focal produciendo sintomatología similar a un evento cerebro vascular, segundo el émbolo se rompe y entra al lecho capilar y los síntomas se resuelven; finalmente las células se extravasan y crecen, causando tiempo después síntomas de ocupación intracraneal (33).

Para que la metástasis crezca en el cerebro y convertirse clínica y radiológicamente visible, este órgano debe proveer un ambiente noble para las células tumorales, y estas deben presentar moléculas en su superficie que permitan el crecimiento, por ejemplo el receptor neurotrofina P75 se relaciona fuertemente a colonización por parte de células cancerígenas provenientes de melanoma (34). También es necesario la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) para que las células crezcan en el cerebro y promover la angiogénesis. El cerebro al recibir gran cantidad de flujo sanguíneo es un órgano atractivo para las metástasis, sin embargo su crecimiento e implicaciones clínicas dependen de varios factores, así como las intervenciones terapéuticas de las mismas.

La presencia de metástasis cerebrales puede confirmarse mediante el uso de tomografía computarizada o resonancia magnética, aunque la segunda resulta más sensible, por lo que se recomienda para el manejo pre y post terapéutico de los pacientes; además que la resonancia magnética

contrastada permite definir correctamente el número de metástasis (pudiendo ser únicas o múltiples). En la tomografía sin contraste se observan como imágenes hipodensas o isodensas, mientras que en la resonancia magnética como lesiones hipointensas (35).

3.3 Tratamiento de las metástasis cerebrales

El tratamiento de las metástasis cerebrales se divide en sintomatológico y dirigido al tumor. La sintomatología producida por el edema vasogénico responde a la administración de una dosis de 4-8 mg al día de dexametasona y los síntomas se reducen de 48 a 72 horas posterior a su uso. A menos que algún paciente no presente mejoría de los síntomas en este tiempo, se aumenta la dosis a 16 mg al día, repartida en cuatro dosis de 4mg (36). Al mismo tiempo, todos los pacientes deberían recibir terapia profiláctica para *Pneumocystis jiroveci* (37).

Las drogas antiepilépticas (DAE) están indicadas en aproximadamente el 25% de los pacientes que presentan convulsiones asociadas a metástasis cerebrales (35). Sin embargo, no hay evidencia que la terapia profiláctica con estas drogas prevenga futuros eventos en pacientes que no hayan sufrido convulsiones. En pacientes con resección de la MC, el uso de DAE reduce el riesgo de convulsiones en un 40-50% en la primera semana post operatoria (38).

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV); el cual es una importante causa de muerte relacionada al cáncer. Sin embargo en pacientes con metástasis cerebral sólo se recomienda el uso de anticoagulantes en el período postoperatorio, y

se ha demostrado que la dosis de 325 mg al día de aspirina es superior al filtro de vena cava inferior para prevenir el TEV (39).

La quimioterapia y el uso de agentes biológicos no son utilizados rutinariamente para el tratamiento de las metástasis cerebrales; sin embargo puede ser la primera elección para aquellas metástasis provenientes de tumores altamente sensibles a la quimioterapia, por ejemplo la proveniente de tumores de células germinales o de carcinoma de células pequeñas (40). Debido a que las MC provienen de células de un órgano específico, el tratamiento quimioterápico para el tumor primario es el utilizado para los tumores secundarios, sin embargo la eficacia depende de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica hacia los agentes farmacológicos.

La radioterapia holocraneal es el tratamiento de elección para los pacientes que presentan metástasis cerebrales. En este tratamiento se utiliza radiación ionizante para controlar y disminuir la progresión del tumor secundario (41).

Las indicaciones para el uso de radioterapia holocraneal son: metástasis múltiples, enfermedad sistémica no controlada, tumores secundarios con un tamaño mayor a 4 cm, y control posterior a cirugía. Se ha demostrado que la sintomatología producida por las metástasis cerebrales se reduce en el 64-83% de pacientes posterior al tratamiento único con radioterapia holocraneal, y también se ha demostrado un aumento del tiempo de supervivencia de un mes (sin tratamiento) a 7 meses (con radioterapia holocraneal) (42). La dosis de fraccionamiento utilizada es de 30 Gy, dividida en 10 fracciones de 3Gy cada una en un periodo de dos semanas; el uso de dosis superiores a esta ha demostrado un mayor deterioro en la calidad de vida de los pacientes acompañado de mayor presencia de efectos adversos. (9)

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con tumores secundarios quirúrgicamente accesibles, es decir que pueden extirparse sin riesgo de daño neurológico, y al mismo tiempo sean únicos y de un tamaño menor a 4 cm. También es considerado eficaz en pacientes con factores pronósticos favorables y control sistémico del tumor primario. El objetivo de esta es controlar la sintomatología, ganar control local y espacio en el parénquima cerebral además de permitir la confirmación histológica de las metástasis cerebrales.

Se ha demostrado que los pacientes con metástasis únicas que fueron intervenidos quirúrgicamente y reciben radioterapia holocraneal sobrevivieron más tiempo que aquellos solo fueron operados, lo que indica también que el uso de la radioterapia holocraneal es necesario en pacientes posterior a la eliminación quirúrgica de la metástasis cerebral única (43) .

Otro tratamiento utilizado para las metástasis cerebrales es la radiocirugía estereotáctica, en el que altas dosis de radiación son dirigidas mediante un acelerador lineal al tumor secundario. Su distinción se basa en la compleja y precisa delimitación de los bordes del tumor secundario, permitiendo proyectar una gran dosis de radiación al tumor, mientras una dosis insignificante de radiación llega al parénquima sano. La dosis utilizada en el tumor generalmente es de 15 a 20 Gy y esto se basa en el tamaño, localización e historia de radioterapia holocraneal previa. La radiocirugía estereotáctica (RCE) puede ir sola o acompañada de radioterapia, sin embargo su alto costo y reciente desarrollo impide que sea accesible a todos los pacientes.

3.4 Radioterapia Holocraneal

La radioterapia holocraneal (RH) es el tratamiento de elección para las metástasis cerebrales, siendo utilizado en la mayoría de los pacientes que presentan esta complicación. Sin embargo, no todos la reciben en la misma etapa del desarrollo de su enfermedad.

Las indicaciones para la RH son:

1. Metástasis múltiples (cuatro o más metástasis)
2. Oligometástasis (una a tres metástasis) con pobre control de la enfermedad sistémica.
3. Oligometástasis muy grandes para ser sometidas a RCE (mayores de 4 cm)
4. Posterior a resección quirúrgica o RCE (2)

Como está indicado en su nombre, la RH es un tratamiento dirigido a todo el cráneo, y sigue los pasos de cualquier proceso radioterápico. Primero se realiza una simulación del procedimiento, en la que el paciente ingresa a la cámara de simulación; luego se prepara una máscara plástica ajustada para cada paciente y de uso individual, la misma que permitirá que la cabeza se mantenga quieta durante el proceso radioterápico y de esta forma los rayos lleguen correctamente al área necesaria. En esta cámara de simulación se observan las estructuras diana del tratamiento, además de otros elementos como vasos sanguíneos y tejido sano; los mismos que son delimitados mediante el uso de una TC y trazando marcas en la máscara. El médico y su equipo de trabajo envían la cantidad de radiación decidida anteriormente en cada caso y en cada paciente; en el caso de las MC se da una dosis de 3Gy

cada día durante 10 días realizando el mismo procedimiento en cada ocasión (44).

La dosis recomendada de radioterapia holocraneal es de 30 Gy dividida en 10 fracciones de 3 Gy cada una. Se han publicado otros esquemas para el tratamiento de las metástasis cerebrales, sin embargo, dosis más altas a 3Gy diarios pueden acompañarse de toxicidad radiológica y deterioro neurológico sin mejoría en el tiempo de supervivencia, además de aumentar el edema (45).

Se ha demostrado que añadir a la radioterapia holocraneal sensibilizadores de radioterapia como lonidamina, metronidazol, misonidazol, bromodeoxiuridina y efaproxiral; no aumenta el tiempo de supervivencia ni tiene repercusión en la reducción volumétrica de las metástasis cerebrales (46)

En los pacientes con un tiempo de supervivencia mayor a un año, el tratamiento con radioterapia holocraneal está asociado a disfunción cognitiva progresiva e irreversible; sin embargo la progresión tumoral deteriora más significativamente a los pacientes que la neurotoxicidad inducida por radiación posterior a RH (47).

La radiación emitida por este tratamiento va a destruir las células metastásicas, sin embargo también puede afectar aquellas células que son sanas. Es importante entender que la radiación rompe las cadenas de ADN de todas las células a la que es dirigida, y que debido a sus errores genéticos, las células cancerígenas no son capaces de repararse de una forma correcta a diferencia de las células sanas que sí tienen esta característica.

3.5 Supervivencia de los pacientes

Las metástasis cerebrales son una complicación neurológica muy compleja del cáncer sistémico, y a pesar del tratamiento que esta puede recibir, el desenlace mortal es prácticamente inevitable. Por eso, diferentes estudios basan la eficacia de la radioterapia holocraneal en el tiempo de supervivencia de los pacientes posterior al uso de la radioterapia y los diferentes factores pronósticos que estos presenten.

Entre las diferentes escalas de supervivencia de pacientes con MC están:

1. Análisis de particionamiento recursivo creado por la Radioation Therapy Oncology Group
2. Puntuación Rotterdam
3. Índice de puntuación para radiocirugía
4. Puntuación básica para metástasis cerebral
5. *Graded prognostic assessment*

Todas estas son utilizadas mundialmente para predecir el tiempo de supervivencia en pacientes posterior al tratamiento con RH o con RCE (48).

3.5.1 Análisis de particionamiento recursivo (RPA)

En 1997 Gaspar et. al (miembros de la Radiation Therapy Oncology) evaluaron a 1200 pacientes con metástasis cerebral y basados en sus factores pronósticos se concluyó en tiempos de supervivencia para cada

clase. La escala es muy utilizada para predecir la supervivencia de los pacientes y los divide de la siguiente forma:

Clase	Características clínicas	Tiempo de supervivencia
I	Índice Karnofsky ≥ 70 Edad < 65 Tumor primario controlado No metástasis extracraneales	7.1 meses
II	Índice Karnofsky ≥ 70 y una o más de las siguientes: Edad > 65 Tumor primario no controlado Metástasis extracraneales	4.2 meses
III	Índice Karnofsky < 70	2.3 meses

Tabla # 1. Análisis de particionamiento recursivo (RPA), por Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 1997 Noviembre; 37(4): p. 745-751.

3.5.2 Puntuación Rotterdam

Esta escala fue creada en 1999 estudiando a 1292 pacientes en Rotterdam y los factores pronósticos que utiliza son: Grado de clasificación de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), respuesta a esteroides, respuesta a la RH y limitada actividad tumoral sistémica (49).

Se puede representar el tiempo de supervivencia y grados de la misma en la siguiente tabla:

Pronóstico	Características clínicas	Tiempo de Supervivencia
Bueno	ECOG* 0 o 1 y poca o ninguna actividad sistémica tumoral y buena respuesta a esteroides	6.3 meses
Moderado	Todos los demás tipos	3.4 meses
Pobre	ECOG 2 o 3 y limitada o extensa actividad tumoral sistémica y poca respuesta a esteroides	1.3 meses

Tabla #2. Escala Rotterdam de supervivencia de pacientes con MC, por Lagerwaard F, Levendag P, Nowalk P, Eukenbonm W. Identificación de factores pronósticos en pacientes con metástasis cerebrales: una revisión de 1292 pacientes. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 1999 Octubre; 43(4).

* Eastern Cooperative Oncology Group

Sin embargo actualmente no se utiliza esta puntuación debido a la dificultad de conseguir datos objetivos sobre la respuesta a los esteroides.

3.5.3 Índice de puntuación para radiocirugía

Este índice consta de 5 variables y a diferencia de los otros presentados, se basa en la suma de puntuación otorgada a cada característica de las variables. Posteriormente se divide en dos grupos y cada uno tiene un tiempo de supervivencia diferente (Tabla 3). Al sumar las características de los pacientes se pueden clasificar si han obtenido una puntuación de >6 o ≤ 6 . El primer grupo, considerado puntuación alta tiene un tiempo de supervivencia de 16.16 meses; mientras que el segundo grupo considerado puntuación baja tiene un tiempo de supervivencia de 3.67 meses (50).

	0	1	2
Edad en años	≥60	51-59	≤50
Índice Karnofsky	≤50	60-70	>70
Enfermedad sistémica	Enfermedad progresiva	Respuesta parcial	Respuesta completa
Volumen máximo	>13	5-13	<5
Número de lesiones	≥3	2	1

Tabla # 3. Índice de puntuación para radiocirugía, por: Weltman E, Salvajoli J, Oliveira V. Score Index for Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 46(5): p. 1155-1161.

3.5.4 Puntuación básica de la metástasis cerebral

Lorenzoni y sus colaboradores después de estudiar a 1862 pacientes con MC, crearon una puntuación más sencilla basada en tres elementos con una puntuación de cada uno, y dividiéndolo en cuatro clases, del 0 al 3. Cada uno con un tiempo de supervivencia respectivo, 2.6 meses clase 0; 5.7 meses clase 1; 11.4 meses en clase 2; 21.7 en clase 3 (51) (tabla 4).

Característica clínica	0	1
Índice Karnofsky	50-70	80-100
Control del tumor primario	No	Si
Metástasis extracraneal	Si	No

Tabla #4. Puntuación básica de metástasis cerebrales, por Lorenzoni J, Devriendt T, Massager N, David P. Radiosurgery for treatment of brain

metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Septiembre; 1(60).

3.5.5 Graded Prognostic Assessment (GPA)

Creado por la RTOG en 2008 debido a que se consideraba que el RPA creado anteriormente no presentaba como variable el número específico de MC. Estudiando a 1960 pacientes se incluyeron las variables edad, KPS, número de metástasis cerebrales y presencia de metástasis extracraneales; otorgando una puntuación específica a cada ítem y dividiendo a los pacientes en cuatro categorías. Una puntuación de 0 a 1 indica que el paciente tiene un tiempo de supervivencia de 2.6 meses; de 1.5 a 2.5 indica un tiempo de supervivencia de 3.8 meses; puntuación de 3 indica supervivencia de 6.9 meses y finalmente si el paciente presenta una puntuación de 3.5 a 4 indica supervivencia de 11 meses (52). (tabla 5 y 6).

Variables	Puntuación		
	0	0.5	1
Edad	>60	50-59	<50
Índice Karnofsky	<70	70-80	90-100
Número de Metástasis cerebrales	>3	2-3	1
Metástasis extracraneales	Presente	-	Ausente

Tabla # 5 Puntuación del *Graded Prognostic Assessment* de RTOG protocolo 9508 Fuente: Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, Metha M. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Febrero; 1(70).

Puntuación total	Tiempo de supervivencia
0-1	2.6 meses
1.5-2.5	3.8 meses
3	6.9 meses
3.5-4	11 meses

Tabla # 6. Tiempo de supervivencia de pacientes basado en la puntuación de la Graded Prognostic Assessment, por Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, Metha M. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Febrero; 1(70).

Sin embargo debido a su poco tiempo de presentación en comparación con otros índices, este ha sido validado por menos autores a diferencia del RPA; y al mismo tiempo es considerado igual de predictivo que este. Además que actualmente se siguen realizando escalas derivadas de esta específico para cada tumor primario (53).

3.5.6 Diagnostic-Specific Graded Prognostic Assessment

Esta escala fue creada en el 2012 por la RTOG a partir de cinco investigaciones consecuentes a la puntuación GPA. Después de varios años se llegó a la conclusión de que las MC responden de manera diferente dependiendo del tumor del cual se originen. Sin embargo, este dato no fue tomado en cuenta en ninguna de las anteriores escalas. Se estudiaron 4259 pacientes de 11 instituciones diferentes y se concluyó que la edad, el índice Karnofsky, y el subtipo de cáncer de mama impactaban positivamente a la supervivencia en aquellos MC provenientes de este órgano; mientras que en aquellas originadas en pulmón, la edad, el KPS, el número de metástasis y la presencia de metástasis extracraneales influían en el tiempo de

supervivencia de los pacientes. Solamente la edad y el KPS fueron factores significativos en la supervivencia de los pacientes con melanoma y cáncer renal. Por último, entre los pacientes con cáncer proveniente del sistema gastrointestinal, solamente el KPS fue un factor predictivo (54).

Entre estos grupos de pacientes, cada uno presenta un tiempo de supervivencia diferente y una puntuación con características distintas (tabla 7). El tiempo de supervivencia mínimo fue similar en todos, sin embargo el máximo se presentó en los pacientes con cáncer de mama de tipo luminal B, es decir con receptores del factor de crecimiento epidermoide 2 (HER2) positivo, y receptores de estrógenos y progesterona positivos también; edad menor a 60 años e índice Karnofsky de 90-100.

	Criterios de puntuación						Puntuación del paciente
Cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas.	Factor pronóstico	0	0,5	1			
	Edad	>60	50-60	<50			-
	Índice Kanofsky	<70	70-80	90-100			-
	Metástasis extracraneales	Presentes	-	Ausentes			-
	Número de MC	>3	2-3	1			-
	Suma total						-
Mediana de supervivencia en meses: 0-1 = 3.0; 1,5-2 = 5.5; 2,5-3 = 9.4; 3,5-4 = 14.8							
	Criterios de puntuación						Puntuación del paciente
Melanoma	Factor pronóstico	0	1	2			
	Índice Kanofsky	<70	70-80	90-100			-
	Número de MC	>3	2-3	1			-
	Suma total						-
Mediana de supervivencia en meses: 0-1 = 3.4; 1,5-2 = 4.7; 2,5-3 = 8.8; 3,5-4 = 13.2							
	Criterios de puntuación						Puntuación del paciente
Cáncer de mama	Factor pronóstico	0	0,5	1	1,5	2	
	Edad	≥60	<60	-	-	-	
	Índice Kanofsky	≤50	60	70-80	90-100	-	-
	Subtipo	Basal	-	LumA	HER2	LumB	-
	Suma total						-
Mediana de supervivencia en meses: 0-1 = 3.4; 1,5-2 = 7.7; 2,5-3 = 15.1; 3,5-4 = 25.3							
	Criterios de puntuación						Puntuación del paciente
Carcinoma de células renales	Factor pronóstico	0	1	2			
	Índice Kanofsky	<70	70-80	90-100			-
	Número de MC	>3	2-3	1			-
	Suma total						-
Mediana de supervivencia en meses: 0-1 = 3.3; 1,5-2 = 7.3; 2,5-3 = 11.3; 3,5-4 = 14.8							
	Criterios de puntuación						Puntuación del paciente
Cáncer gastrointestinal	Factor pronóstico	0	1	2	3	4	
	Índice Kanofsky	<70	70	80	90	100	-
Mediana de supervivencia en meses: 0-1 = 3.1; 1,5-2 = 4.4; 2,5-3 = 6.9; 3,5-4 = 13.5							

Tabla # 7. Diagnostic-Specific Graded Prognostic Assessment

Basal: triple negativo; LumA: receptor de estrógeno/ receptor de progesterona positivo, HER2 negativo; LumB: triple positivo; HER2: receptor de factor de crecimiento epidermoide 2; LumA: luminal A; LumB: luminal B, por Sperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. J Clinic Oncol. 2012 Febrero; 30(4).

Sin embargo, esta puntuación no puede ser utilizada en poblaciones heterogéneas, debido a que no cuenta con puntuaciones o tiempos de

supervivencia aproximado para el resto de tipos de cánceres que no son presentados en la tabla. Además de la subjetividad que trae el KPS con diferencias de solo 10 puntos, que afectan en gran escala al tiempo de supervivencia.

Para poder clasificar a los pacientes, muchos de estos esquemas utilizan la escala Karnofsky de estado de rendimiento (KPS); la misma que fue creada en 1948 y permite conocer la capacidad que poseen los pacientes con cáncer para realizar actividades rutinarias. La puntuación va desde el 0 (que indica el fallecimiento del paciente), hasta 100 (que indica el completo desempeño funcional del paciente), con intervalos de diez en diez (tabla 8). Mientras más alto sea el puntaje, mayor capacidad de realizar actividades cotidianas posee. Se considera que todo paciente con un KPS menor a 50, tiene un riesgo elevado de muerte dentro de los seis siguientes meses (55).

Puntuación	Situación clínico funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo
0	Muerto

Tabla #8 Índice Karnofsky de estado de rendimiento, por Karnofsky D, Abelmann W, Lloyd C, Burchenal J. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer. 1948; 1(4): p. 634-656.

4.- CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

4.1 Diseño de la Investigación

El presente trabajo sigue un modelo de investigación observacional descriptivo transversal de supervivencia.

4.1.1 Lugar y alcance

El presente estudio se realizó en el Hospital de especialidades “Dr Teodoro Maldonado Carbo” del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) e incluye a todos los pacientes con metástasis cerebrales que recibieron radioterapia holocraneal en este centro, independientemente de la ciudad de las que éstos sean oriundos durante el 1 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2016.

4.1.2 Conceptualización y operacionalización de las variables

Variable		Conceptualización	Escala	Nivel de la variable
Características de la población	Edad	Edad cumplida en años al momento de empezar el tratamiento con RH	Cuantitativa ordinal	1.-Menor de 65 años 2.-Mayor o igual a 65 años
	Sexo	Sexo de la persona ya sea hombre o mujer	Cualitativa Nominal	1.-Hombre 2.-Mujer
	Índice Karnofsky	Escala que mide la capacidad del paciente en realizar actividades diarias	Ordinal	1.-mayor o igual 70 2.-menor de 70
	Presencia de metástasis extracraneales	Presencia de metástasis en otros órganos además de las metástasis cerebrales al inicio del tratamiento con RH	Nominal	1.-si 2.-no

Número de metástasis cerebrales	Cantidad en números de masas tumorales metástasicas al inicio del tratamiento con RH	Nominal	1.-unica 2.-multiple
Tipo de tumor primario	Localización del tumor primario que causó metástasis	Nominal	1.-mama 2.-pulmon 3.-colon 4.-cervix 5.-origen desconocido 6.-otro
Tiempo de supervivencia	Tiempo transcurrido en meses desde el inicio del tratamiento con RH hasta el estado final (muerte relacionada con la enfermedad), por lo que cuando el tiempo de seguimiento termina antes de producirse la	Ordinal	1.-censurado 2.-no censurado

	<p>muerte, que es el suceso esperado, o perdida durante el seguimiento, o la muerte es por otra causa del cáncer, se habla de datos “censurados” u observaciones incompletas. Los datos no censurados son los fallecidos durante el estudio relacionados con la enfermedad</p>		
Método diagnóstico	Técnica utilizada para el diagnosticar la presencia de metástasis cerebrales	Nominal	<p>1.-Tac 2.-RM 3.-Biopsia</p>
Clase RPA	Clase a la que pertenece un paciente basado en sus	Nominal	<p>1.-1 2.-2 3.-3</p>

		características biológicas y clínicas, I, II o III (descrito ya en el marco teorico)		
	Graded Prognostic Assessment	Puntuación obtenida basada en las características biológicas y clínicas de los pacientes.	Ordinal	1.-0 a 1 2.-1.5 a 2.5 3.-3 4.-3.5-4
Tratamiento coadyuvante	Quimioterapia	Utilización de quimioterapia al tumor primario	Nominal	1.-si 2.-no
	Radioterapia al tumor primario	Utilización de RT al tumor primario	Nominal	1.-si 2.-no
	Cirugía	Resección del tumor primario	Nominal	1.-si 2.-no

Tabla # 9. Conceptualización y operacionalización de las variables, por el autor

4.2 Población y Muestra

El universo de pacientes elegibles se seleccionó a partir de la revisión manual de los archivos del servicio de radioterapia del hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. Se incluyeron 48 pacientes que habían recibido radioterapia holocraneal para el tratamiento de metástasis cerebrales en el período comprendido desde Enero del año 2015 hasta Diciembre del año 2016.

4.3 Método de Muestreo

No se realizó, ya que la muestra quedó constituida por todos los pacientes con metástasis cerebrales que recibieron radioterapia holocraneal y se encontró en sus historias la variables objeto de estudio.

4.3.1 Criterios de inclusión

En esta investigación fueron incluidos:

- Pacientes de ambos sexos
- Diagnóstico de metástasis cerebral (independientemente del tumor primario) ya sea imagenológico o histológico

4.3.2 Criterios de exclusión

No podrán formar de este trabajo de investigación los pacientes con:

- Esquema de tratamiento con radioterapia holocraneal incompleto.

- Tratamiento profiláctico con radioterapia holocraneal.
- Esquema de tratamiento con radioterapia holocraneal diferente a 30 Gy repartidos en dos semanas en dosis de 3Gy diarios.

4.4 Instrumentos de recolección de datos

Los datos fueron obtenidos de la base de datos del Área técnica de Radioterapia del Hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” de Guayaquil, mediante la revisión de historias clínicas, archivos del departamento técnico de radioterapia, esquema de manejo coadyuvante a las neoplasias primarias y secundarias, gracias a lo cual se pudo elaborar una base de datos donde constan las variables a analizar.

4.4.1 Técnicas de investigación y procedimientos de la investigación

Dentro de las técnicas de recolección de información se encuentran:

- Historias clínicas
- Archivos de producción del área de radioterapia

Se realizó una tabla de recolección de datos, la misma que fue llenada con los datos obtenidos en las historias clínicas y archivos del área técnica de radioterapia del hospital; en esta se obtuvo la información descrita anteriormente.

Se identificó y revisó la historia clínica, con el fin de obtener información demográfica, sexo, edad; datos clínicos (neoplasia primaria, métodos diagnósticos, índice Karnofsky, presencia de metástasis únicas o múltiples);

la presencia o ausencia de metástasis extracraneales (se consideró como metástasis extracraneal a todo tipo de metástasis que, además de presentarse en el cráneo, afecte a otros órganos); tratamiento (fecha de inicio y finalización del tratamiento con radioterapia); tratamiento coadyuvante (quimioterapia, radioterapia o cirugía); y seguimiento (fecha de último control vivo en el hospital y fecha de muerte establecida) .

El tiempo de supervivencia fue definido como el tiempo transcurrido en meses desde el inicio del tratamiento con RH hasta el evento esperado (muerte relacionada con la enfermedad), por lo que cuando el tiempo de seguimiento termina antes de producirse el evento esperado o la muerte es por otra causa del cáncer, se habla de datos “censurados” u observaciones incompletas. Los datos no censurados son los fallecidos durante el estudio relacionados con la enfermedad.

La base de datos fue creada en SPSS versión 22.0 para Windows, y se utilizó el mismo programa para el análisis de supervivencia. Posteriormente se realizó una curva de Kaplan Meier para la interpretación de la supervivencia de los pacientes posterior al tratamiento con radioterapia, y el test de Log Rank para la comparación de las curvas, en la que se estudian las variables independientes que afectaron la curva de mortalidad con su correspondiente intervalo de confianza de 95%.

Finalmente se comparó los resultados obtenidos con dos escalas pronósticas de tiempo de supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales. La primera fue la Recursive partitioning analysis de la RTOG creada en 1997 y la segunda la Graded Prognostic Assessment creada por la RTOG en el protocolo 9508. Se escogió estas dos escalas debido a que la primera es la más utilizada y validada de todas las relacionadas a metástasis cerebrales a nivel mundial; y la segunda porque fue creada por la misma asociación pero

10 años después y requiere datos clínicos fácilmente obtenibles; además por el hecho de que aunque ha sido validada por varios investigadores, muchos autores siguen analizándolas.

La investigación consistió en una etapa de estudio y estratificación de la muestra en los grupos señalados anteriormente. Luego de ello, los datos fueron tabulados, con las variables descritas en la matriz de operacionalización junto a otros ítems necesarios para el análisis estadístico. La última etapa correspondió al análisis de datos, los cuales son graficados según su pertinencia.

4.5 Aspectos éticos

Se obtuvo el permiso correspondiente del área de docencia del hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” para utilizar los datos del sistema. La identidad de los pacientes se mantuvo en privacidad, ningún dato personal que pudo afectar la integridad de los pacientes fue revelado. Se usó únicamente la información necesaria para cumplir con los objetivos de la investigación. Todo tipo de información que se utilizó proveniente de otro autor es citada para respetar los derechos de autor. Debido a que únicamente se trabajó con información brindada por la base de datos del hospital, sin ningún tipo de contacto con los pacientes, el estudio no requirió aprobación por un comité de ética.

5.- CAPÍTULO 4: RESULTADOS

De los 48 pacientes estudiados, la media de edad fue de 56.9, con un rango de 21 años en el paciente más joven, y 81 en el paciente de mayor edad. Los pacientes también fueron clasificados según su edad en 2 grupos: menores de 65 años, y mayores o iguales de 65 años, perteneciendo 30 (62.5%) al primer grupo, y 18 (27.5%) al segundo (tabla 10).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Menor de 65 años	30	62,5	62,5	62,5
	Mayor de 65 años	18	37,5	37,5	100,0
	Total	48	100,0	100,0	

Tabla #10. Edad de los pacientes en estudio, por el autor

De estos pacientes, 16 (33,3%) fueron de sexo masculino y 32 (66,7%) de sexo femenino (la población femenina es el doble que la masculina en este estudio) (tabla 11).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	16	33,3	33,3	33,3
	Femenino	32	66,7	66,7	100,0
	Total	48	100,0	100,0	

Tabla #11. Sexo de los pacientes, por el autor

Estos datos se relacionan directamente al tipo de tumor primario causante de las metástasis cerebrales, ya que 17 (35.4%) eran provenientes de mama, 10 (20.8%) de pulmón, 4 (8.3%) de cérvix, 4 (8.3%) de colon, 4 (8.3%) de origen desconocido, y 9 (18.8%) de otro órgano (tabla 12).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Mama	17	35,4	35,4	35,4
Pulmón	10	20,8	20,8	56,3
Colon	4	8,3	8,3	64,6
Cérvix	4	8,3	8,3	72,9
Origen Desconocido	4	8,3	8,3	81,3
Otro	9	18,8	18,8	100,0
Total	48	100,0	100,0	

Tabla # 12. Tumor primario originario de las metástasis cerebrales, por el autor

Las metástasis cerebrales únicas fueron más comunes que las múltiples, presentándose las primeras en 30 (62.5%) pacientes, mientras que las segundas solo en 18 (37.5%) (tabla 13).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Única	30	62,5	62,5	62,5
Múltiple	18	37,5	37,5	100,0
Total	48	100,0	100,0	

Tabla # 13. Tipo de lesión, por el autor

Así mismo, la presencia de metástasis extracraneales fue presente en 25 (52.1%) pacientes, mientras que 23 (48.9%) no presentaron este tipo de lesión (tabla 14).

Presencia de metástasis extracraneales

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Sí	25	52,1	52,1	52,1
No	23	47,9	47,9	100,0
Total	48	100,0	100,0	

Tabla # 14. Presencia de metástasis extracraneales, por el autor

En cuanto al método diagnóstico utilizado para confirmar la presencia de las MC, 13 (27.1%) fueron por TAC, 31 (64.6%) por RM y 4 (8.3%) por biopsia (tabla 15).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido TAC	13	27,1	27,1	27,1
RM	31	64,6	64,6	91,7
Biopsia	4	8,3	8,3	100,0
Total	48	100,0	100,0	

Tabla # 15. Método diagnóstico de las metástasis cerebrales, por el autor

También se analizó la supervivencia según el KPS, se clasificó a los pacientes en dos grupos: índice mayor o igual a 70, y menor a 70; 33 (68.8%) pertenecieron al primero y 15 (31.3%) al segundo, esto indica que la mayoría de los pacientes presentaban una buena escala funcional de desempeño a pesar de su condición oncológica (tabla 16).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Mayor o igual a 70	33	68,8	68,8	68,8
Menor a 70	15	31,3	31,3	100,0
Total	48	100,0	100,0	

Tabla #16. Índice Karnofsky de los pacientes, por el autor.

Del mismo modo se clasificó a los pacientes según dos índices pronósticos mundialmente utilizados para estratificar a los pacientes con metástasis cerebrales. El RPA y el GPA. El primero divide a los pacientes en tres grupos dependiendo de sus características clínicas y biológicas; los del grupo 1 tienen un mejor pronóstico que los del grupo 2, y los del grupo 2 mejor que el 3. Basados en esta escala 14 (29.2%) pacientes encajaron en el grupo 1, 19 (39.6%) en el grupo 2 y 15 (31.3%) en el grupo 3 (tabla 17).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1	14	29,2	29,2	29,2
2	19	39,6	39,6	68,8
3	15	31,3	31,3	100,0
Total	48	100,0	100,0	

Tabla #17. Clasificación RPA de los pacientes, por el autor

El segundo índice divide a los pacientes en cuatro grupos dependiendo de sus características clínicas y biológicas, y reciben una calificación dependiendo de las mismas; mientras menor sea la calificación, más pobre es el pronóstico del paciente. Este índice agrupa a los pacientes en el primer grupo a aquellos con una calificación de 0 a 1, en el segundo a quienes tienen puntuaciones de 1.5 a 2.5, en el tercero a quienes tienen 3, y en el cuarto a los que obtienen una suma de 3.5 a 4. Así pues los pacientes de este estudio fueron incluidos 10 (20.4%) en el primer grupo, 29 (59.2%) en el segundo, 3 (6.1%) en el tercero y 6 (12.2%) en el cuarto (tabla 18).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 0-1	10	20,8	20,8	20,8
1.5-2-5	29	60,4	60,4	81,3
3	3	6,3	6,3	87,5
3.5-4	6	12,5	12,5	100,0
Total	48	100,0	100,0	

Tabla #18. Calificación GPA de los pacientes, por el autor

Durante el tiempo que engloba el estudio, fallecieron 37 pacientes; el resto fue considerado como censurado debido a que el evento esperado no ocurrió hasta la finalización del estudio. La mediana global de supervivencia de todos los pacientes fue de 5.8 meses (IC 95%, 3.6-8).

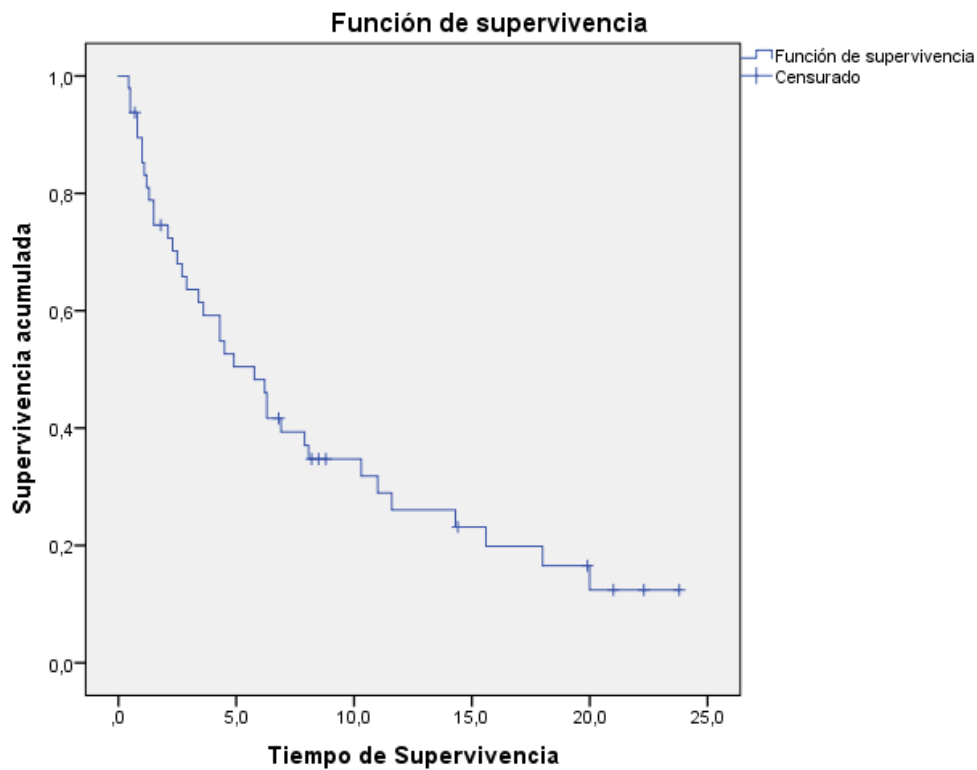


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia global de los pacientes, por el autor

La mediana de supervivencia de los pacientes según la edad fue dividida en dos grupos; el primero para los menores de 65 años (6.9 meses); y el segundo para los mayores o iguales a 65 (2.1 meses). Esta categoría presentó un valor p significativo de 0.005 (tabla 19).

Edad del paciente	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Menor de 65 años	10,623	1,606	7,475	13,771	6,900	2,844	1,327	12,473
Mayor de 65 años	4,188	,956	2,314	6,063	2,100	2,015	,000	6,050
Global	8,394	1,198	6,046	10,742	5,770	1,133	3,550	7,990

Tabla # 19. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia según la edad de los pacientes, p: 0.005, Fuente: Autor

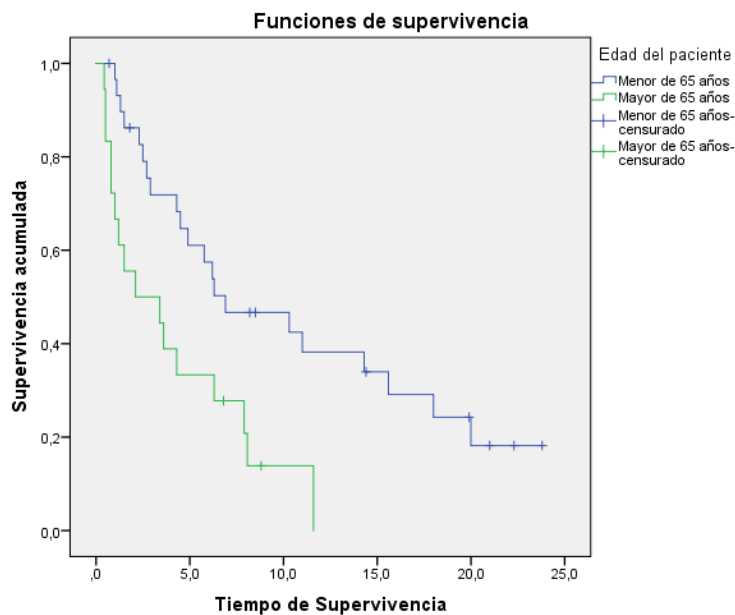


Figura .2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia según la edad de los pacientes, por el autor

La mediana de supervivencia de los pacientes según el sexo fue dividida en dos grupos, el primero para los pacientes de sexo masculino (4.3 meses); y el segundo para los pacientes de sexo femenino (6.3 meses). Esta categoría presentó un valor p no significativo de 0.32 (tabla 20).

Sexo del paciente	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Masculino	6,646	1,628	3,456	9,837	4,300	,893	2,550	6,050
Femenino	9,304	1,597	6,173	12,434	6,300	1,576	3,211	9,389
Global	8,394	1,198	6,046	10,742	5,770	1,133	3,550	7,990

Tabla #20. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia según el sexo de los pacientes, p: 0.327, por el autor.

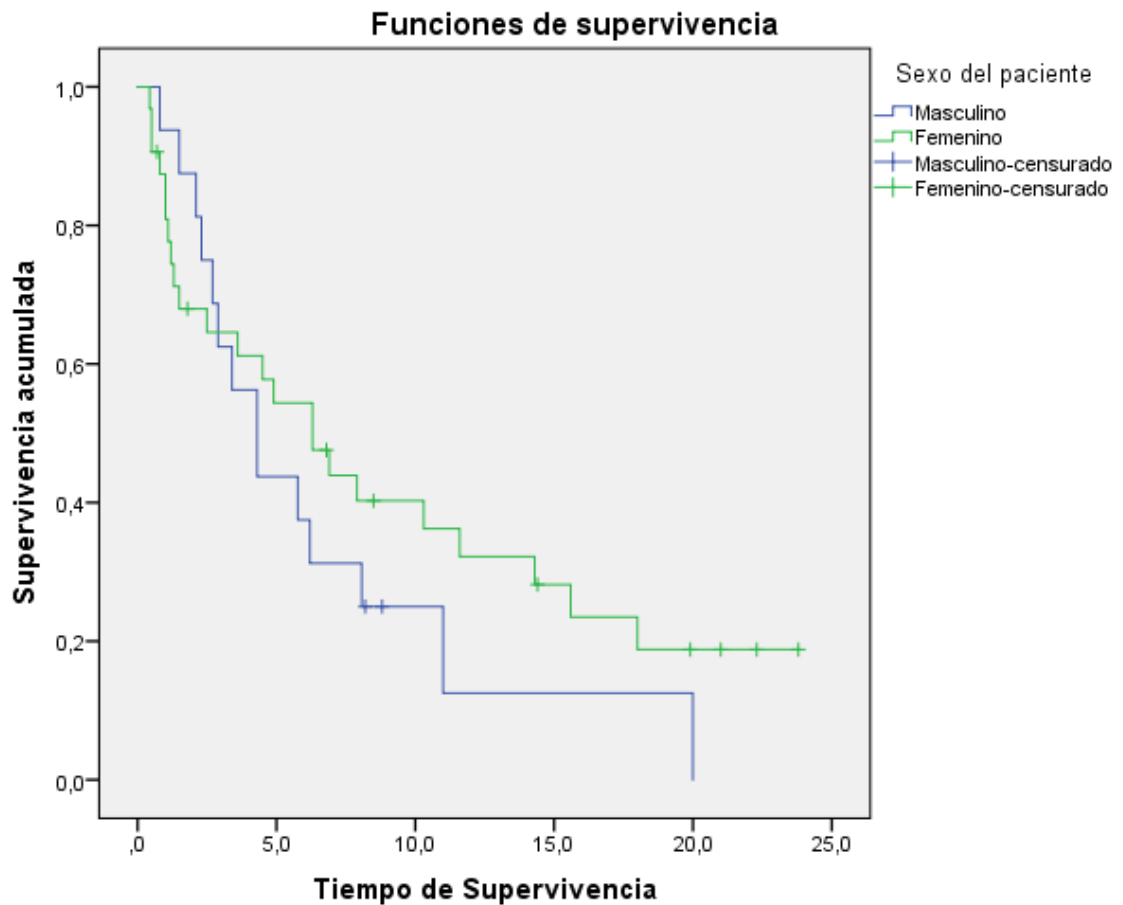


Figura 3. Curva de Kaplan Meier de supervivencia según el sexo de los pacientes, por el autor

La mediana de supervivencia de los pacientes según el tipo de tumor primario fue dividida en seis grupos, el primero para aquellos provenientes de mama (10.3 meses); el segundo para los provenientes de pulmón (2.3 meses); el tercero para los provenientes de colon (1 mes); el cuarto para los provenientes de cérvix (0.5 meses); el quinto para aquellos de origen desconocido (6.2 meses); y el sexto agrupando aquellos provenientes de otro tumor primario (5.8 meses). Esta categoría presentó un valor p significativo de 0.006 (tabla 21).

Tumor primario	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Mama	12,902	2,430	8,139	17,666	10,300	3,291	3,849	16,751
Pulmón	4,920	1,624	1,737	8,103	2,300	,949	,441	4,159
Colon	3,633	1,665	,370	6,895	1,000	1,935	,000	4,793
Cérvix	1,775	1,055	,000	3,842	,500	.	.	.
Origen Desconocido	10,350	3,622	3,250	17,450	6,200	4,000	,000	14,040
Otro	7,393	1,719	4,023	10,764	5,770	2,191	1,475	10,065
Global	8,394	1,198	6,046	10,742	5,770	1,133	3,550	7,990

Tabla # 21. Medias y medianas de supervivencia según el tipo de tumor primario, p: 0.006, por el autor

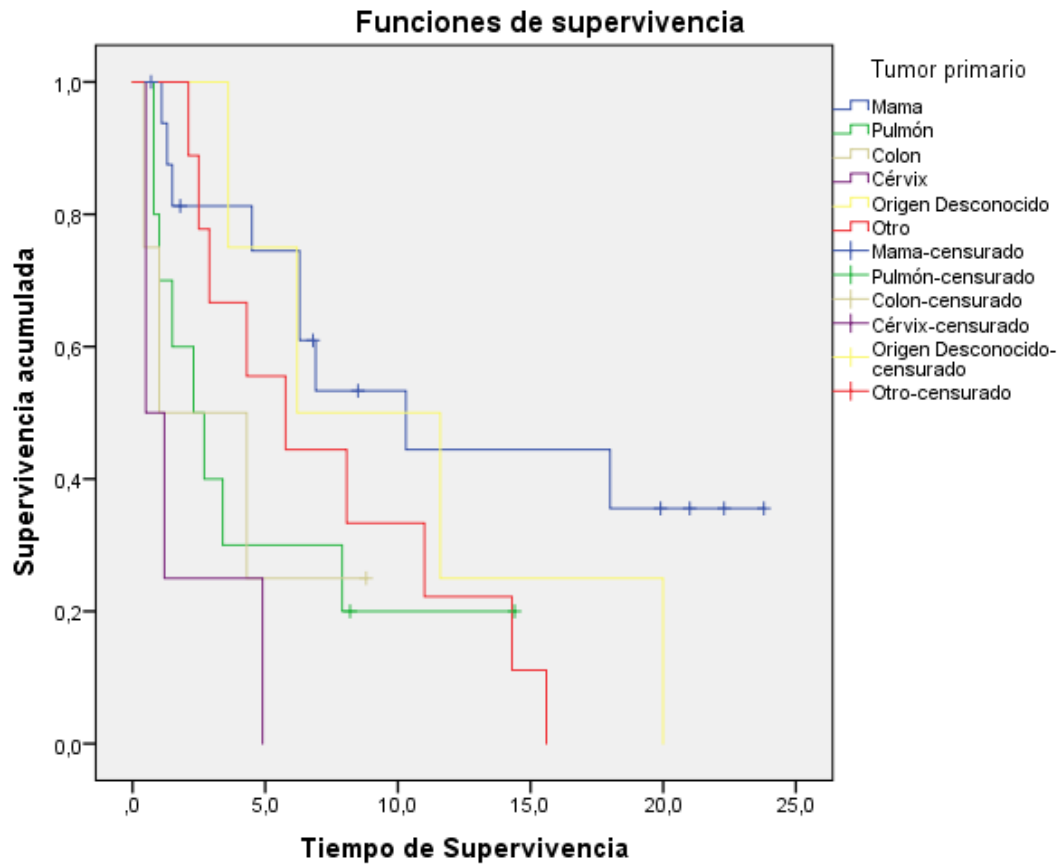


Figura 4. Curva Kaplan-Meier de tiempo de supervivencia según el tipo de tumor primario, por autor

La mediana de supervivencia de los pacientes según el tipo de lesión se dividió en dos grupos, el primero para los que presentaban una lesión metastásica única (6.2 meses); y el segundo para los que presentaban múltiples lesiones metastásicas (4.5 meses). Si bien la media y mediana de supervivencia fue menor en aquellos pacientes con lesiones múltiples, esta categoría presentó un valor p no significativo de 0.106 (tabla 22).

Tipo de Lesión	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Única	9,933	1,670	6,661	13,206	6,200	3,295	,000	12,657
Múltiple	5,546	1,092	3,405	7,686	4,500	1,591	1,382	7,618
Global	8,394	1,198	6,046	10,742	5,770	1,133	3,550	7,990

Tabla #22. Medias y medianas de supervivencia según el tipo de lesión, p: 0,106, por el autor.

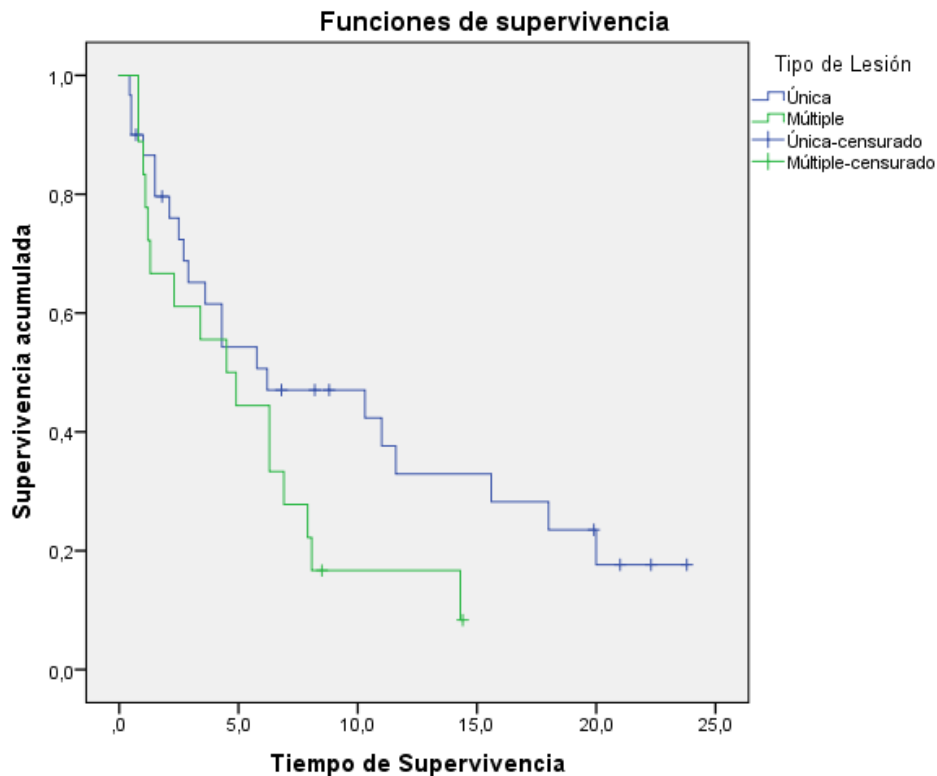


Figura 5. Curva Kaplan-Meier de tiempo de supervivencia según el tipo de lesión, por el autor.

La mediana de supervivencia de los pacientes según la presencia de metástasis extracraneales se dividió en dos grupos, el primero para los que presentaban metástasis extracraneales (5.8 meses); y el segundo para los que no presentaban metástasis extracraneales (6.3 meses). Si bien tanto la media como la mediana de supervivencia fue menor en aquellos que

presentaban metástasis extracraneales, esta categoría presentó un valor p no significativo de 0.642 (tabla 27 y 28).

Presencia de metástasis extracraneales	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Sí	7,554	1,460	4,693	10,416	5,770	1,681	2,476	9,064
No	9,088	1,809	5,541	12,634	6,300	2,434	1,530	11,070
Global	8,394	1,198	6,046	10,742	5,770	1,133	3,550	7,990

Tabla # 23. Medias y medianas de supervivencia según la presencia de metástasis extracraneales, p: 0.642, por autor

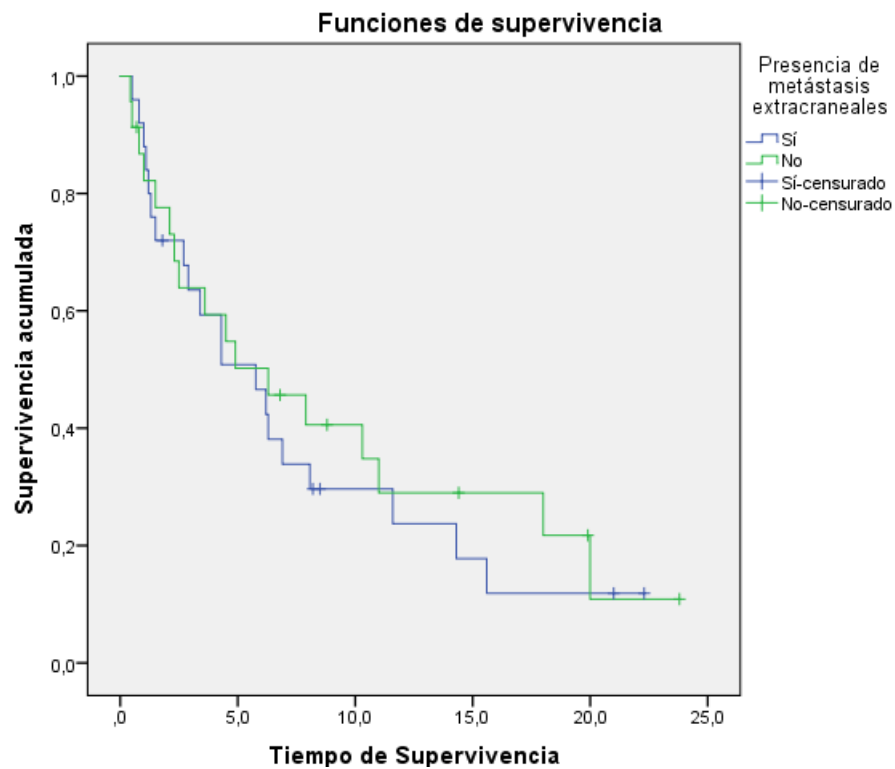


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia según la presencia de metástasis extracraneales, por autor.

La mediana de supervivencia de los pacientes según el índice Karnofsky se dividió en dos grupos, el primero para los que presentaban un KPS mayor o igual a 70 (8 meses); y el segundo para los que presentaban un KPS menor a 70 (2.9 meses). Esta categoría presentó un valor p significativo de 0.004 (tabla 24).

Índice Karnofsky	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Mayor o igual a 70	10,447	1,548	7,412	13,482	8,070	2,624	2,927	13,213
Menor a 70	3,593	,634	2,351	4,835	2,900	,580	1,764	4,036
Global	8,394	1,198	6,046	10,742	5,770	1,133	3,550	7,990

Tabla #24. Medias y medianas de supervivencia según el Índice Karnofsky , p:0.004, por autor

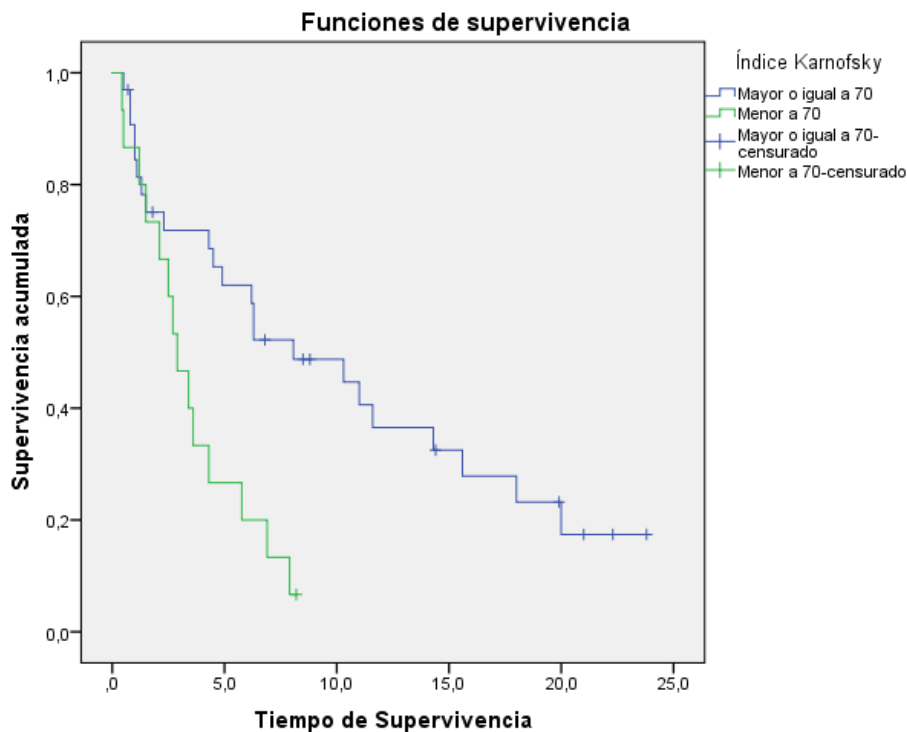


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de tiempo de supervivencia según el Índice Karnofsky, por el autor

La mediana de supervivencia de los pacientes según la clasificación RPA se dividió en tres grupos, el primero para los que pertenecían a la clase 1 (11 meses); el segundo para los que pertenecían a la clase 2 (6.3 meses); y el tercero para los que pertenecían a la clase 3 (2.9 meses). Esta categoría presentó un valor p significativo de 0.007 (tabla 25).

Clasificación RPA	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	12,565	2,297	8,064	17,066	11,000	3,795	3,562	18,438
2	8,787	1,844	5,174	12,400	6,300	2,582	1,239	11,361
3	3,480	,654	2,199	4,761	2,900	,837	1,259	4,541
Global	8,394	1,198	6,046	10,742	5,770	1,133	3,550	7,990

Tabla #25. Medias y medianas de supervivencia según la clasificación RPA, p: 0.007, por el autor.

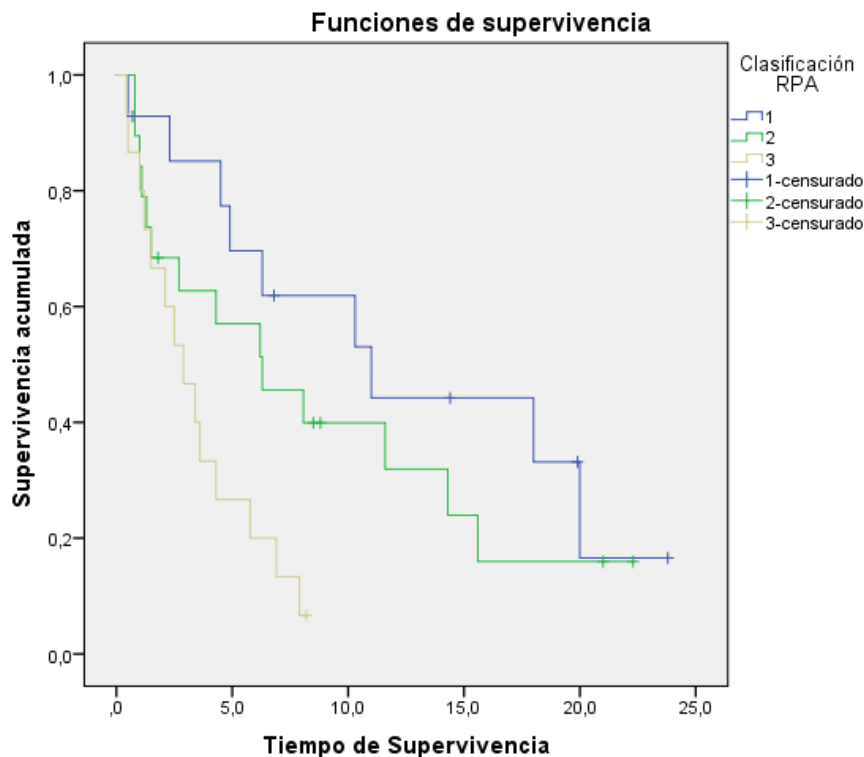


Figura 8. Curva Kaplan-Meier de supervivencia según la clasificación RPA, por autor

La mediana de supervivencia de los pacientes según la clasificación GPA se dividió en cuatro grupos, el primero para los que tuvieron una calificación de 0 a 1 (2.3 meses); el segundo para los que recibieron una calificación de 1.5 a 2.5 (4.3 meses); el tercero para los que recibieron una calificación de 3 (6 meses); y el cuarto para los que recibieron una calificación de 3.5 a 4 (18 meses). Esta categoría presentó un valor p significativo de 0.008 (tabla 26).

Calificación GPA	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0-1	3,747	,924	1,936	5,558	2,300	1,028	,286	4,314
1.5-2-5	7,404	1,414	4,632	10,176	4,300	1,820	,732	7,868
3	12,800	4,224	4,521	21,079	11,600	5,797	,238	22,962
3.5-4	18,128	2,403	13,418	22,838	18,000	7,000	4,280	31,720
Global	8,394	1,198	6,046	10,742	5,770	1,133	3,550	7,990

Tabla #26. Medias y medianas de supervivencia según la calificación GPA, p: 0,008, por autor.

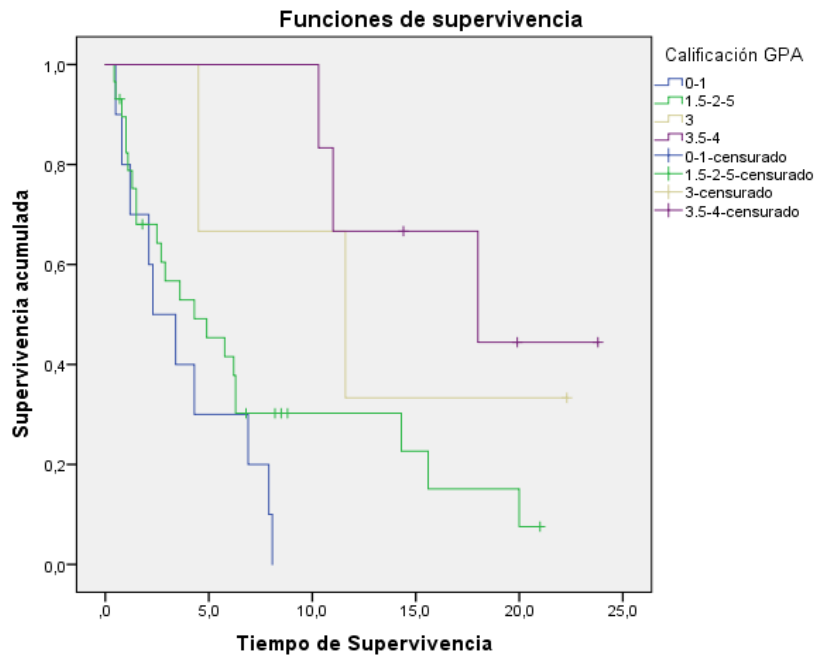


Figura 9. Curva Kaplan-Meier de supervivencia según la calificación GPA, por autor.

5.-CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN

Las MC son los tumores primarios más comunes del sistema nervioso central, superando en frecuencia a los tumores primarios originados en cerebro, y se presentan en el 20-40% de pacientes oncológicos. La literatura americana indica que los principales órganos de los cuales se originan las MC en orden de frecuencia son pulmón, mama, melanoma, colon y riñón; además un número importante es clasificado como proveniente de origen desconocido.

Sin embargo el presente estudio ubicó como principal tumor causante de MC al cáncer de mama, y al mismo tiempo incluyó al cáncer de cuello uterino como órgano generador de MC con una mayor frecuencia que la reflejada en investigaciones norteamericanas. Estas características fueron presentadas también en Colombia por Ospino et. al, quienes investigaron 109 pacientes con MC y de estos, el principal tumor generador de metástasis fue mama; al mismo tiempo, el cáncer de cérvix se ubicó en cuarto lugar de frecuencia (56). Otro estudio presentado en Colombia por Luján indicó que el cáncer de mama es el principal causante de MC en ese país (57). Esto puede deberse a la diferencia de incidencia de estos tumores en países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo.

Los resultados obtenidos en este estudio indicaron que los pacientes participantes obtuvieron un tiempo de supervivencia mayor al que refiere la literatura. Para la escala RPA el promedio de tiempo de supervivencia fue 2.2 meses superior (7); mientras que en la puntuación GPA fue 4.1 meses superior (52).

Esto se puede atribuir a las diferencias clínicas entre los pacientes de ambos estudios y los de esta investigación. La variable tumor primario obtuvo un valor p significativo (0.006), por lo tanto se puede inferir que el órgano del cual se origina la metástasis influye directamente al tiempo de supervivencia, siendo mayor en aquellos pacientes con cáncer de mama y menor en cáncer de pulmón. En el estudio original del RPA el tumor primario más común era el de pulmón (61%), mientras que el de mama era presentado por un número mucho menor de pacientes (12%) (58). En el estudio original del GPA el tumor primario más común era el de pulmón también (63.7%), mientras que el de mama ocupaba el tercer lugar en cuanto a presentación (10.2%). En el presente estudio, el tumor primario más común fue el de mama (35.4%), mientras que el de pulmón ocupó el segundo lugar (20.8%).

La mediana de supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama fue 8 meses superior a aquellos originados pulmón; por ende podemos inferir que este estudio, al incluir un número mayor de pacientes con características clínicas favorables, refleja un mayor tiempo de supervivencia global.

Los resultados pueden ser comparados a otros estudios basados únicamente en pacientes con cáncer de mama o pulmón. En cuanto al primer grupo, en el 2007 Viani et al. describieron la supervivencia global de 174 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de cáncer de mama y los clasificaron según la escala RPA, los resultados obtenidos fueron 2.4 meses superiores a los presentados en la bibliografía (59). Así mismo en el 2009 Nieder et al. describieron la supervivencia global de 83 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de cáncer de mama y los clasificaron según la escala RPA, los resultados obtenidos fueron 3.8 meses superiores a los presentados en la bibliografía (60). En el 2010 Niwinska et al. describieron la supervivencia global en 222 pacientes con metástasis cerebrales

provenientes de mama y la clasificaron según la escala RPA, los resultados obtenidos fueron 5.1 meses superiores a los presentados en la bibliografía (61). En el 2012 Kalakota et al. describieron la supervivencia global en 205 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama y la clasificaron según la calificación GPA, los resultados obtenidos fueron 6.5 meses superiores a los presentados en la bibliografía (62). Otro ejemplo fue presentado en el 2012 por Sperduto et al. cuando describieron la supervivencia global en 400 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama y la clasificaron según la calificación GPA, los resultados obtenidos fueron 6.8 meses superiores a los presentados en la bibliografía (63). Del mismo modo en el 2016 Laakmann et al. describieron la supervivencia global en 139 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama y los clasificaron según la calificación GPA, los resultados obtenidos fueron 17.4 meses superiores a los presentados en la bibliografía (64).

En cuanto a las metástasis provenientes de cáncer de pulmón, varios estudios basados en poblaciones únicamente con este tipo de tumor primario reflejaron un tiempo de supervivencia menor al expresado en la bibliografía. Entre ellos están los resultados de Kepka et al. quienes en el 2005 describieron la supervivencia global en 322 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de pulmón y los clasificaron según la escala RPA, los resultados obtenidos fueron 0.6 meses inferiores a los presentados en la bibliografía (65). Así mismo Tibdewal et. al, quienes en el 2016 describieron la supervivencia global en 221 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de pulmón y los clasificaron según la calificación GPA, los resultados obtenidos fueron 0.6 meses inferiores a los presentados en la bibliografía (66).

Si bien múltiples estudios indican que características como el número de metástasis y la presencia de metástasis extracraneales afectan al tiempo de supervivencia, los resultados de esta investigación no fueron significativos para esa afirmación. Sin embargo Damiens et al. en el 2012 publicaron resultados que coinciden con que el número de metástasis no afecta la supervivencia (67). Del mismo modo Lippitz et al. en el 2014 indicaron que el número de metástasis no era significativo para el tiempo de sobrevida en los pacientes con MC (68). En cuanto a las metástasis extracraneales, Andrade et. al presentaron resultados que demostraban que la presencia de metástasis extracraneales no afectaba significativamente la supervivencia de los pacientes (69).

6.- CAPÍTULO 5: CONCLUSIÓN

La mediana global de supervivencia en los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal en el período 2015-2016 en el hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” fue de 5.8 meses; mientras que la media fue de 8.4 meses.

Las características clínicas asociadas a un mayor tiempo de supervivencia fueron la edad menor de 65 años, el índice Karnofsky mayor o igual de 70, las metástasis cerebrales provenientes de cáncer de mama, la clase RPA I, y la calificación GPA 3.5-4.

De acuerdo al índice pronóstico RPA, la mediana de supervivencia fue mayor en los pacientes del grupo I. Mientras que con la calificación GPA la mediana de supervivencia fue mayor en los pacientes con puntuaciones de 3.5-4; aquellos que tenían una puntuación de 0-1 tuvieron el menor tiempo de supervivencia.

La mediana de supervivencia de los pacientes de este estudio según la escala RPA fue mayor que la expuesta en la literatura para todos los pacientes. La mediana de supervivencia según la calificación GPA fue menor en los pacientes con calificación 0-1, y mayor en el resto.

En relación al tumor primario, el mayor tiempo de supervivencia fue presentado en aquellos provenientes de mama, y el menor en aquellos procedentes de cérvix.

REFERENCIAS

1. Soffiatti R, Cornu P, Delattre J, Grant R. Brain Metastases. In Gilhas N. European Handbook of Neurological Management. Paris: Blackwell Publishing ; 2011. p. 437-445.
2. McTyre E, Jacob S, Prakash C. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surgical Neurology International*. 2013; 4(4): p. 236-244.
3. Campos S, Davey P, Hird A, Pressnail B. Brain metastases from unknown primary, or primary brain tumor? A diagnostic dilemma. *Current Oncology*. 2009 Febrero; 16(1).
4. Ewend M, Morris D, Amber L. Guidelines for the Initial Management of Metastatic Brain Tumors: Role of Surgery, Radiosurgery, and Radiation Therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6(5): p. 505-514.
5. Sawaya R. Radiosurgery for brain metastases. In Metha P. *Intracranial Metastases: Current Management Strategies.*: Blackwell Publishing; 2006. p. 139-164.
6. Matos J. Importancia de la detección de metástasis cerebrales en carcinomas de estadios avanzados. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2012 Octubre; 19(4): p. 222-227.
7. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1997 Noviembre; 37(4): p. 745-751.
8. Radiation Therapy Oncology Group. rtog.org. [Online].; 2017 [cited 2017 06 25]. Available from: <https://www.rtog.org/AboutUs/History.aspx>.

9. Bhagwat R, Biswas G, Khurana R, Menon H. Brain metastasis-Evidence based management. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2006 Enero; 2(1): p. 5-13.
10. Andrews D, Scott C, Sperduto P, Flanders A, Gaspar L, Shell M, 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 randomised trial. *The Lancet*. 2004 Mayo; 363.
11. Sperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2011; 30(419).
12. Lin X. Treatment of Brain Metastases. *Journal of clinical oncology*. 2015 Octubre; 33(30).
13. Ahluwalia MS, Vogelbaum M, Chao S. Brain metastasis and treatment. *F1000 Prime Reports*. 2011; 6(114).
14. Kan J. On the Merits and Limitations of Whole-Brain Radiation Therapy. *Journal of clinical oncology*. 2013 Enero; 31(1).
15. Brastianos P. Genomic Characterization of CNS Metastases. *Massachussets: Massachussets Medical Center, Transitional Oncology*; 2016.
16. Sandru A, Voniea S. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life*. 2014 Octubre; 7(4).
17. Eichler A. Multidisciplinary Management of Brain Metastases. *The*

Oncologist. 2007 Abril; 12(7).

18. Nayak L. Epidemiology of Brain metastases. *Current Oncology Report*. 2012 Octubre; 14(48).
19. Lagerwaard F, Levendag P, Nowak P, Eijkenboom J. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Marzo; 1(43): p. 195-803.
20. Lovo E, Torrealba G, Villanueva P. Metástasis cerebral y sobrevida. *Revista Médica Chile*. 2006 Octubre; 133.
21. Labbman A, DeAngelis L. Brain Metastases. *Neurol Clinic N Am*. 2003 Octubre; 21(1).
22. Delattre J, Kro G, Thaler H, Posner J. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988 Julio; 45(7): p. 741-4.
23. Subramanian A, Harris A, Piggott K, Shieff C. Metastasis to and from the central nervous system– the ‘relatively protected site’. *Lancet Oncol*. 2002 Agosto; 3(1): p. 498–507.
24. Macaluso M, Paggi M, Giordano A. Genetic and epigenetic alterations as hallmarks of the intricate road to cancer. *Oncogene*. 2003 Enero; 22(2).
25. Laferriere J, Houle F, Huot J. Regulation of the metastatic process by E-selectin and stress-activated protein kinase-2/p38. *Sci Ann*. 2002; 973: p. 562–572.
26. Ridley A, Schwartz M, Burridge K, Firtel R. Cell migration: integrating signals from front to back. *Science*. *Science Gin*. 2013 Septiembre;; p. 1704–1709.

27. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2012; 2(3): p. 161-174.
28. Werb Z, Coussens L. Inflammation and cancer. *Nature*. 2012; 420(14).
29. Bernards R. Cancer: cues for migration. *Nature Cancer*. 2013 Diciembre; 42(14).
30. Stalle P, Sulitkova J, Lisztwan J, Moch H. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature*. 2013; 425(54): p. 307-311.
31. Liotta L, Khon E. Cancer's deadly signature. *Nat Genet*. 2012 Octubre; 33(2): p. 10–11.
32. Cameron M, Schmidt E, Kerkvliet N, Nadkarni K. Temporal progression of metastasis in lung: cell survival, dormancy, and location dependence of metastatic inefficiency. *Cancer Res*. 2012; 60(21): p. 2541–2546.
33. Paillas J, Pellet W, Vinken P, Bruyn G. Brain Metastases. *Handbook of Clinical Neurology*. 1975; 18(2).
34. Daniel M, Jenny L, Reny S. Astrocytes contribute to the brainmetastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. *Cancer Res*. 2004; 60(200).
35. Jenner R, Allen K, Budsche S. Neuroimaging of metastatic brain disease. *Neurosurgery*. 2010; 57(10).
36. Reyken T, McDermot M. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice

- guideline. *Journal of Neurooncology*. 2010 Enero; 96(1).
37. Levin V, Prados M, Wara W, Davis R. Radiation therapy and bromodeoxyuridine chemotherapy followed by procarbazine, lomustine and vincristine for the treatment of anaplastic gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32(75).
 38. Forsyth P, Weaver S, Fulton D. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci*. 2013; 30.
 39. Lee E, Wen P. Treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with brain tumors. *Journal of Neurooncology*. 2012 Enero; 14(4).
 40. Fernand G, Texeira S, Laurel T. The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small-cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 37(6).
 41. Sneed P, Larson B. Radiotherapy for cerebral metastases. *Clin N Am*. 2006; 7.
 42. Chi A, Komaki R. Treatment of Brain Metastasis from Lung Cancer. *Cancers*. 2010; 2(2).
 43. F L, R S. Surgical management of cerebral metastases.. *Neurosurg Clin N Am*. 2006; 14(1).
 44. Fenwick W. Radiotherapy to the brain. *Oxford medical mag*. 2012 Agosto.
 45. M T, N L, R W. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. 2012. *Syst Rev* 4:CD003869.
 46. Xuling L, DeAngelis L. Treatment of brain metastases. *Journal of Clinical*

Oncology. 2015 Octubre; 33(30).

47. Bentzen S, Renschle M. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Octubre; 25(2).
48. Vyshak Venur MA. Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chinese Clinical Oncology*. 2015 Junio; 4(2).
49. Lagerwaard F, Levendag P, Nowalk P, Euklenbonm W. Identifiacion of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999 Octubre; 43(4).
50. Weltman E, Salvajoli J, Oliveira V. Score Index for Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46(5): p. 1155-1161.
51. Lorenzoni J, Devriendt T, Massager N, David P. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Septiembre; 1(60).
52. Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, Metha M. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Febrero; 1(70).
53. Weber D, Villa S, Morenotes C, Mañes A, Combesurque C, Jove J. Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiation Oncology*. 2011

Junio; 6(23).

54. Sperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2012 Febrero; 30(4).
55. Karnofsky D, Abelmann W, Lloyd C, Burchenal J. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948; 1(4): p. 634-656.
56. Ospino R, Cendales R, Triana J. Supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holoencefálica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2010 Septiembre; 14(1).
57. Luján M. Enfoque diagnóstico y manejo básico de las metástasis cerebrales. *Rev Colomb. Cancerol*. 2005 Julio; 10(1).
58. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 1979 Noviembre; 37(4): p. 745-751.
59. Viani G, Castilho M, Salvajoli J, Cassio A, Novaes P, Guimaraes F, et al. Whole brain radiotherapy for brain metastases from breast cancer: estimation of survival using two stratification system. *BMCI Cancer*. 2007; 7(53).
60. Nieder C, Marienhagen K, Astner S, Molls M. Prognostic scores in brain metastases from breast cancer. *BMC Cancer*. 2009 Abril; 9(105).

61. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Annals of Oncology*. 2010 Mayo; 21(5): p. 942-948.
62. Kalakota K, Helenowski I, Schumacher A, Marymont MH, Gradishar W, Chandler J, et al. Validation of the Breast Cancer-specific Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Breast Cancer With Brain Metastases. *Radiation Oncol. Bio. Phys.* 2012 Noviembre; 84(3): p. 117-118.
63. Sperduto P, Kased N, Roberge D, Wu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Intl J Radiation Oncol Bio. Phys.* 2012 Abirl; 1(82).
64. Laakmann E, Riecke K, Goy Y, Kersten J, Krüll A, Müller V, et al. Comparison of nine prognostic scores in patients with brain metastases of breast cancer receiving radiotherapy of the brain. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 Septiembre; 142: p. 325–332.
65. Kepka L, Cieslak E, Bujko K, Fijuth J, Wierzchowski M. Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer: The RTOG RPA intra-classes analysis. Polonia: Memorial M. Sklodowska-Curie Cancer Center and Institute, Radiation Oncology; 2005.
66. Tibdewal A, Pathak R, Laskar S, Agarwal J. Prognostic Factors and Survival Outcomes of Lung Cancer Patients with Brain Metastasis: Experience of a Tertiary Cancer Centre. *J Brain Tumors Neurooncol.*

2016 Marzo; 1(1).

67. Damiens K, Ayoub J, Lemieux B, Aubin F, Saliba W, Campeau M, et al. Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution. *Curr. Oncol.* 2012 Octubre; 19(5).
68. Lippitz B, Linqvist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treatment Reviews.* 2014 Febrero; 40(1).
69. Andrade F, Aguiar P, Vsconcellos R, Nakagawa E, Teixeira JA, Miura F, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of patients with cerebral metastases: the University of São Paulo series. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2004 Septiembre; 62(3).
70. Oberndorfer S, Taurin S, Lahrmann H. The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases: An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuroand the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna [in German]. *Wien Klin Wochenschr.* ; 114(91).
71. Weltman E, Salvajoli J, Oliveira V. Score Index for Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases. *Journal of Radiosurgery.* 9; 1(2).

ANEXOS:



Memorando Nro. IESS-HTMC-JUTR-2017-0267-M

Guayaquil, 04 de abril de 2017

PARA: Sra. Med. María Antonieta Zunino Cedeño
**Coordinador General de Investigación Hospital de Especialidades -
Teodoro Maldonado Carbo**

ASUNTO: Solicitud de Informe de factibilidad del estudio "Resultados de la radioterapia holocraneal en pacientes con metástasis cerebral Hospital Teodoro Maldonado Carbo, periodo 2015-2016", presentado por el Sr. Jorge David Avila, Interno de Medicina

De mi consideración:

En atención al memorando de la referencia y una vez cumplido por parte del Sr. Jorge Avila con la presentación del protocolo del estudio y la hoja de recolección de datos del mismo considero que si es factible llevar a cabo, en la Unidad Técnica de Radioterapia, del HTMC, el estudio "*Resultados de la radioterapia holocraneal en pacientes con metástasis cerebral Hospital Teodoro Maldonado Carbo, periodo 2015-2016*", presentado por el Sr. Jorge David Avila, Interno de Medicina.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente

Espc. Isis Irina Solis Barahona

**JEFE DE LA UNIDAD TÉCNICA DE RADIOTERAPIA, ENCARGADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES - TEODORO MALDONADO CARBO**

Referencias:

- IESS-HTMC-CGI-2016-0732-M

Anexos:

- solicitud_de_estudio_de_factibilidad_sr._jorge_david_avila.pdf

UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES TRATADOS CON RADIOTERAPIA HOLOCRAINEAL, HOSPITAL REGIONAL DEL IESS "DR. TEODORO MALDONADO CARBO" 2015-2016

RESPONSABLE: JDAZ

1.-FORMULARIO 2.-H.C.

3.- EDAD AÑOS 4.- SEXO:

5.- TUMOR PRIMARIO: FECHA DX:

			QT	RT	C
PULMON					
MAMA					
MELANOMA					
ORIGEN DESCONOCIDO					
RIÑON					
COLON					
PROSTATA					
OTRO					

6.- NÚMERO DE METÁSTASIS: UNICA MULTIPLE

7.- CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICO: TAC RM

9.- CARACTERÍSTICAS DE LA METS: FECHA DX

10.-IK 11.- RPA

1	
2	
3	

 12.- GPA

12.- METASTASIS EXTRACRANEALES: SI NO N° DE SITIOS

13.- FECHA INICIO TTO FECHA FINAL DE TTO:

14.-FALLECIMIENTO SI NO FECHA:

15.- TIEMPO DE SOBREVIDA MESES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2016											2017								
	Feb	Marz	Abril	Mayo	Jun	Jul	Agos	Sept	Oct	nov	Dic	Ene	Feb	Marz	Abril	May	Jun	Jul	Agos	Sept
Elaboración del perfil del trabajo de titulación	■	■																		
Revisión de tema y ficha técnica					■	■														
Inicio de elaboración del anteproyecto									■	■										
Solicitud de permiso para realizar la tesis												■								
entrega de anteproyecto													■							
Aprobación de anteproyecto														■						
Elaboración del marco teórico															■					
Recolección de datos																■				
Procesamiento de datos																■	■			
Análisis de resultados																	■			
Entregar de primer borrador																		■		
Corrección del primer borrador																			■	
Entrega digital tesis y artículo científico																				■
Sustentación de tesis																				■