



**INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI
DELEGACIÓN SUR**

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

SERVICIO DE RADIOTERAPIA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA- POSGRADO**



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE RADIO ONCÓLOGO

**EFFECTOS RADIO-INDUCIDOS EN TEJIDO DE BLANCO
TERAPÉUTICO Y TEJIDO CIRCUNDANTE DE PACIENTES CON
METÁSTASIS CEREBRALES TRATADOS CON LA MODALIDAD
DE RADIOCIRUGÍA CON CYBERKNIFE.**

Presenta: María Fátima Chilaca Rosas

INVESTIGADOR RESPONSABLE/TUTOR:

Dra. Judith Huerta Bahena

**Médico de base de Radio Oncología- Radiocirugía en el Hospital de Oncología ,
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

Teléfono: 56276900 ext: 22626; Mail: judithhuerta4@gmail.com

México D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PROGRAMAS DE POSGRADO**

TITULO:

**“EFECTOS RADIO-INDUCIDOS EN TEJIDO DE BLANCO TERAPÉUTICO Y
TEJIDO CIRCUNDANTE DE PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES
TRATADOS CON LA MODALIDAD DE RADIOCIRUGÍA CON CYBERKNIFE.”**

Que presenta como tema de tesis para obtener la Sub-Especialidad de Radio-Oncología.

TESISTA:

DRA. MARÍA FÁTIMA CHILACA ROSAS
RESIDENTE DE ÚLTIMO AÑO DE LA SUB-ESPECIALIDAD DE RADIO-
ONCOLOGIA HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

TESIS ASESORADA Y APROBADA POR:

DRA. JUDITH HUERTA BAHENA
TUTORA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE RADIO ONCOLOGIA
MEDIO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGIA, RADIO
CIRUGIA. EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SIGLO XXI.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 29/10/2013

DRA. JUDITH HUERTA BAHENA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EFFECTOS RADIO-INDUCIDOS EN TEJIDO DE BLANCO TERAPÉUTICO Y TEJIDO CIRCUNDANTE DE PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES TRATADOS CON LA MODALIDAD DE RADIOCIRUGÍA CON CYBERKNIFE

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3602-15

ATENTAMENTE


DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

Dedicatoria y Agradecimientos:

Le doy gracias a todas las personas que me han apoyado en el transcurso del proyecto Físicos, Médicos y técnicos radiólogos; en especial a la Dra. Mara Denhy Mendoza y a la Dra. Mantilla. En el área de radiocirugía sobretodo a la Dra. Judith Huerta por su asesoría tan valiosa y fundamental. Y por último, pero no menos importante les agradezco a mi familia y sobretodo a mi esposo Héctor Urueta y a mi bebé Héctor Jr. que me han tenido paciencia, así como les dedico este trabajo con mucho amor.

INDICE

I. ABREVIATURAS.....	vi
II. INTRODUCCIÓN.....	1
III. MARCO TEÓRICO.....	2
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
V. JUSTIFICACIÓN.....	8
VI. OBJETIVOS.....	9
A. OBJETIVO GENERAL	
B. OBJETIVOS PARTICULARES	
VI. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
VII. A.DISEÑO DEL ESTUDIO B.UNIVERSO.....	10
METODOLOGÍA	
1. POBLACION DE ESTUDIO	
a)CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
b)CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
2.TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS (DESARROLLO GENERAL DEL ESTUDIO)	
VIII. ANALISIS ESTADISTICO.....	15
IX. RESULTADOS.....	18
X. DISCUSIÓN.....	31
XI. CONCLUSIONES.....	35
XII. REFERENCIAS.....	36
XIII. ANEXOS.....	39

ABREVIATURAS

CK: CYBERKNIFE

C.C.:CENTÍMETROS CUBICOS

DBE: DOSIS BIOLÓGICAMENTE EFECTIVA

GK: GAMMA KNIFE

GPA: GRADED PROGNOSTIC ASSESSMENT

LINAC: ACELERADOR LINEAL

MC: METASTASIS CEREBRALES

MM: Mini-Mental

RHNM: REGISTRO HISTOPATOLÓGICO DE NEOPLASIAS EN MÉXICO

RPA: RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS

RTOG: RADIATION THERAPY ONCOLOGY

SIR: SCORE INDEX FOR RADIOSURGERY

T1: TIEMPO DE RELAJACIÓN, ES LA FORMACIÓN DE IMÁGENES POR UNA CONSTANTE DE TIEMPO PARA CADA TEJIDO MEDIANTE LA ALINEACIÓN CON PROTONES CON UN CAMPO MAGNÉTICO EXTERNO.

T2: FORMACIÓN DE IMÁGENES QUE SE BASA EN EL DESFASE LOCAL DE LOS GIROS DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DEL PULSO DE ENERGÍA TRANSVERSAL.

INTRODUCCION

Las metástasis cerebrales son la neoplasia intracraneal más común en adultos. Los pacientes con diagnóstico de cáncer con enfermedad metastásica cerebral se presentan en el 10-30%, de los cuales en el 8 – 10% son sintomáticos [1]. En Estados Unidos el diagnóstico de MC tiene una incidencia de 100 000 -170 000 casos por año [2] .En el caso de Latino América las neoplasias de sistema nervioso central ocupan el 3.2% de mortalidad, sin determinación de una estadística específica para únicamente MC. En México, el RHNM 2003 llegaron al 2.18% de neoplasias de sistema nervioso central como causa de mortalidad, también sin ninguna especificación para los casos de MC[3] . La mayoría de presentación de metástasis cerebrales provienen de primarios como cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer colorectal y menos frecuente de linfoma así como cáncer renal [4].

Las MC son el resultado de la distribución de células tumorales de un tumor primario mediante el flujo sanguíneo con depósito en la unión de las sustancia blanca y gris con predilección de afección hasta en el 80% en hemisferios, 15% en cerebelo y 5 % en tallo.

Respecto a la presentación clínica se presenta en su mayoría cefalea, edema y convulsiones secundario al sitio afectado, causando un déficit cognitivo importante, por lo que es imperativo un diagnóstico paraclínico mediante imagen con tomografía axial computarizada y resonancia magnética, esta última con mayor resolución de detección de pequeñas lesiones, además que proporciona una mejor delimitación de

las lesiones y sus componentes, así como el edema alrededor de las lesiones en sus diferentes secuencias y componente hemorrágico en caso de presentarse en las lesiones; además de contar con la información bioquímica complementaria que aporta la espectroscopia para la determinación de tejido tumoral, edema y otras lesiones no neoplásicas [5].

En general la sobrevida en las MC es pobre, generalmente de 1 mes sin tratamiento, y la mejoría del pronóstico de hasta 11-18 meses o mayor dependiendo de la modalidad terapéutica adecuada según el escenario clínico. En el mejor conocimiento y aproximación del pronóstico se realiza actualmente las puntuaciones de la RPA y RTOG, SIR y GPA, las cuales se realizan mediante factores clínicos tales como tamaño, número de lesiones, edad del paciente, así como estado funcional y estado de la enfermedad sistémica[6,7].

MARCO TEÓRICO

Respecto al tratamiento de pacientes con MC dependerá del número de lesiones y factores del paciente como edad, estado funcional, déficit neurológico, control de la enfermedad sistémica, tamaño de la lesión. Una de las opciones de tratamiento se encuentra la cirugía utilizada en lesiones únicas accesibles con un adecuado estado funcional del paciente y para mejoría rápida de síntomas.

La radioterapia es otra modalidad la cual se subdivide en la radioterapia convencional de holocraneo indicada para tumores profundos y en áreas elocuentes con compromiso del estado funcional y en caso de más de tres lesiones. Actualmente también se

cuenta con la radiocirugía la cual es otra modalidad terapéutica utilizada para lesiones de 1-3 lesiones, irresecables, sin efecto de masa por imagen, lesiones recurrentes después de radioterapia convencional de holocraneo, así como lesiones residuales posteriores a tratamiento de cirugía, por lo cual los pacientes candidatos a esta modalidad son altamente seleccionados [8,9].

La radiocirugía es una técnica quirúrgica que emplea radiación ionizante para tratar blancos intracraneales con precisión submilimétrica, puede ofrecer el mismo beneficio que la cirugía abierta pero sin riesgo de comorbilidades implícitas por el procedimiento quirúrgico. Existen diferentes dispositivos para la aplicación de la radiocirugía como lo son: Leksell GK (fuente de cobalto con irradiación gamma), también se otorga radiocirugía con sistema de haces de protones y finalmente con Acelerador lineal (en base a generación fotones), esta modalidad se puede otorgar mediante un sistema robótico guiado por imagen en tiempo real, sin arco estereotáxico como el CK.

En acuerdo a lo publicado en la literatura la radiocirugía otorga impacto en el control cerebral como modalidad única de tratamiento hasta en el 80% y control local de 80-90% [10- 13], y se han evaluado el control local subdivididos como control de respuesta completa, parcial, estable y progresión [14]. Los efectos adversos que se presentan con la técnica de radiocirugía valorados en su gran mayoría con la modalidad de GK se evidencian en menor frecuencia a las técnicas convencionales de radioterapia y de los procedimientos quirúrgicos, pero pueden presentarse en hasta un 40% en general de las cuales se presentan con impacto clínico neurológico en 2-32%.

El efecto adverso más severo presentándose hasta en el 10% en pacientes tratados con radiocirugía es la radionecrosis con importante déficit cognitivo, dicha toxicidad prematuramente puede ser evidenciada por imagen de resonancia magnética en estudio anatómico en diferentes secuencias de T1 con incremento en reforzamiento al contraste y con centro hipointenso, así como en T2 de igual forma con centro o área de hipointensidad .

Otros autores inclusive han propuesto cálculos con determinación de un cociente moderadamente predictor de radionecrosis <0.3 y estudio dinámico de perfusión con áreas de incremento con centro hipointenso.

Respecto al estudio bioquímico con espectroscopia en resonancia magnética se han propuesto la relación de los metabolitos en forma de razones para la determinación de efectos radio-inducidos como radionecrosis, como lo siguientes patrones: colina / creatina=1.57, Colina/N-acetil aspartato (NAA)=1.31, NAA/Cr=1.22 (estos patrones sugieren la alteración de la membrana neuronal sin aumento de celularidad y con bajo metabolismo) como lo ha sugerido en el estudio de Weybright [15] también el perfil se complementa con la presencia de elevación de lípidos y lactato como datos específicos de necrosis y metabolismo anaerobio , respectivamente[16-19].

Otros estudios que también han sido reportados en la literatura en relación al Talio 201 para la diferenciación entre progresión y radionecrosis , inclusive con propuestas de agudeza diagnóstica de progresión del 82.8% por el índice de retención (Fase tardía/fase temprana) con valor <0.775 para radionecrosis e inversamente para recurrencia.

Además también es de importancia mencionar que existen diferentes reportes de los cuales la mayoría de los autores concuerdan que existen factores de riesgo para aumentar la incidencia de efectos radio-inducidos como radionecrosis en pacientes tratados con radiocirugía, dentro de los cuales encontramos: incidencias del 5 al 10% con BED de 120 – 150 Gy respectivamente; volumen >5-10cm³ y una clara relación en sesión única terapéutica con dosis mayores de 14 Gy (V14); otros factores como quimioterapia asociada (metrotexate), bajo índice de conformalidad, edad avanzada y comorbilidades como diabetes mellitus y enfermedad de pequeños vasos[20-21].

Otros cambios radio inducidos evidenciados por imagen se pueden presentar hasta el 25.8% a 1.5- 2 años en área de tratamiento por radiocirugía principalmente valorados con modalidad GK , la mayoría de los cambios valorados con razón de discordancia entre T1 y T2 [22], y encontrándose en secuencia ponderada en T2 con reforzamiento homogéneo y en secuencia T1 contrastada a partir de las 6 semanas asociado a edema vasogénico en relación a la alteración de la integridad de la barrera hematoencefálica, así como cambios en endotelio como vacuolización, gliosis reactiva, degeneración hialina e inclusive desmielinización evidenciada por áreas de menor hipointensidad cercana al área de inflamación con áreas de hiperintensidad agregadas al área del tejido del blanco terapéutico en relación a la hialinización vascular. A partir de la semana 12 con mayor área de edema circundante al área blanco con mejoría o reversión completa, parcial de los cambios a los 18 meses quedando solo pequeñas zonas de reforzamiento homogéneo y regular en T2, en relación a gliosis y desmielinización; teniendo implicación con deterioro cognitivo moderado valorado por decremento en puntaje MM [23,24].

En los reportes de literatura solo se maneja los cambios radio inducidos por la modalidad de radiocirugía con GK, y la experiencia con la modalidad del sistema CK es aún limitada en la literatura y principalmente enfocada en relación a radionecrosis en relación a volumen menor de 7cm³ con V14; debido a que es un reciente desarrollo tecnológico[25].

En nuestro centro oncológico actualmente se cuenta con la modalidad de radiocirugía con CK en los cuales sería de importancia la valoración de los cambios radio inducidos evidenciados por imagen para una caracterización de dichos cambios como base para seguimiento de los pacientes para una adecuada diferenciación con cambios por imagen que pudiesen ser predictores previos al desarrollo de una implicación clínica en los pacientes, por control local o progresión tumoral y efectos adversos neurocognitivos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, en la literatura se ha reportado efectos radio inducidos significantes en términos de control local y toxicidad en tejido circundante con sistemas LINAC y GK en pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales, a pesar de la precisión de dichas modalidades, por lo que es obligado el conocimiento de los efectos radio inducidos con el sistema CK, debido a la limitada información, por lo que es importante cuestionar:

¿Cuáles son los cambios radio-inducidos en tejido perteneciente a blanco terapéutico y tejido no neoplásico circundante tratado con radiocirugía modalidad CK en pacientes del HO CMN S XXI con diagnóstico de metástasis cerebral, y sus implicaciones clínicas en términos de respuesta al tratamiento (control local) ?

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, las nuevas modalidades de tratamiento con radioterapia, otorgan tratamientos con mejor precisión y dosis adecuadas para el control de la enfermedad, siendo el caso de la radiocirugía con diferentes modalidades como el sistema CK, el cual ha sido una opción de tratamiento con resultados óptimos en los centros con el que se cuenta este, siendo aún limitada la experiencia a cerca de los efectos adversos en tejido de blanco terapéutico y tejido circundante no neoplásico, por lo que es de importancia la caracterización de dichos cambios, debido a que la información generada permitirá un adecuado seguimiento de los pacientes para la diferenciación de efectos adversos (toxicidad como edema y radionecrosis), así como respuesta al tratamiento en términos de control local (respuesta completa, parcial y estable).

OBJETIVO GENERAL

Determinar los cambios radio-inducidos en tejido perteneciente a blanco terapéutico y tejido no neoplásico circundante de pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales tratados con radiocirugía con sistema CK, en el HO CMN S XX

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el efecto radio-inducido como control local en tejido de blanco terapéutico (en términos de respuesta completa, parcial, enfermedad estable y progresión), así como falla encefálica por estudio de resonancia magnética anatómica, dinámica y bioquímica en pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales tratados con radiocirugía con sistema CK.
2. Determinar la presencia de radionecrosis en base a estudio de resonancia magnética anatómica, dinámica y bioquímica, en relación con temporalidad y en relación dosis –volumen del tejido de blanco terapéutico y tejido cerebral circundante (v14Gy) así como en pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales sometidos a tratamiento de radiocirugía con CK.
3. Determinar la presencia de edema en base a estudio de resonancia magnética anatómica, dinámica y bioquímica, en relación con temporalidad dosis –volumen del tejido de blanco terapéutico y tejido cerebral circundante (v14Gy) así como otros factores como comorbilidades y previos tratamientos en pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales sometidos a tratamiento de radiocirugía con CK.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El tratamiento con radiocirugía en nuestro país se encuentra en razón a disponibilidad de la infraestructura para desarrollarlo, el sistema con el que se cuenta en el Instituto es con el sistema CK, el cual recientemente comenzó su disponibilidad para tratamiento por lo cual el diseño de la investigación es:

Tipo: Transversal

Por intervención: observacional/descriptivo

Por temporalidad: Retrospectivo

UNIVERSO DE TRABAJO

Se realizó la recolección de información de los expedientes de pacientes con diagnóstico de metástasis cerebral de diferentes tumores primarios derechohabientes del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, tratados con radiocirugía con la modalidad CK.

POBLACION DE ESTUDIO

Los pacientes que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirá a pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales evidenciado por estudio de imagen por resonancia magnética (estudio previo a tratamiento) no importando la estirpe del tumor primario con y sin tratamiento previo de radioterapia, aptos para recibir el tratamiento de radiocirugía, esto es:

- a) Número de lesiones: 1-2
- b) Edad: 18-70 años.
- c) Lesiones que no ocasionen efecto de masa o que no sean resecables por ubicación.
- d) Estado funcional: Karnofsky superior del 70% ó superior
- e) Adecuado control de tumor primario.
- f) La enfermedad metastásica en cerebro como única enfermedad activa.

2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Concurrencia o antecedentes de malignidad en los 5 años previos (con excepción de carcinoma basocelular o escamoso de la piel con adecuado tratamiento curativo).
- b) Pacientes con condiciones médicamente inestables (por ejemplo: diabetes o hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio durante los 6 meses precedentes, infección no controlada, ulcera péptica activa...).
- c) Mujeres edad fértil, a menos que usen un método anticonceptivo efectivo.(especificar).
- d) Pacientes que no cuenten con estudio de imagen de resonancia magnética posterior al tratamiento con radiocirugía con CK.

Definición de variables : Variables de estudio

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	ESCALA DE MEDICION Y DEFINICIÓN
Respuesta al tratamiento.	Efecto de control local del tumor sometido al tratamiento de radiocirugía.	Respuesta al tratamiento: se evaluará mediante imágenes previas y posteriores al tratamiento con resonancia magnética anatómica, dinámica y bioquímica en diferentes secuencias ponderadas en secuencia T1 con reforzamiento de medio de contraste en caso de presencia de lesión tumoral, en T2 presencia de reforzamiento al contraste por lesión tumoral con hiperintensidad circundante a la misma. En la RM dinámica con presencia de perfusión con lesiones nodulares y/o en el estudio de RM bioquímica con razón colina/creatina >2 y reducción de la curva de NAA.	Ordinal	*Respuesta completa (No evidencia de lesión tumoral o decremento del 95%). *Respuesta parcial decremento de lesión 25-94%). *Enfermedad estable (decremento de lesión menor del 25%). *Progresión (incremento del volumen de la lesión). *Falla encefálica: nuevas lesiones fuera del campo de tratamiento.
Edema	La presencia del aumento anormal del volumen de plasma intracraneal incrementando el tamaño de las neuronas cerebrales pudiendo llegar a la lisis celular.	La presencia de edema como imagen de hiperintensidad en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR, sin refuerzo con contraste y ausencia de perfusión de resonancia magnética obtenidas posteriormente al tratamiento de radiocirugía.	Nominal Ordinal	*Presencia *Ausencia +Grado 0-3
Radionecrosis	Presencia de lesión cerebral temporal o permanente que afecta a los oligodendrocitos y células endoteliales produciendo daño en la barrera hematoencefálica y subsecuentemente producción de edema y estrés oxidativo llevando a muerte celular de parénquima cerebral por el tratamiento de radioterapia.	*En el estudio de resonancia magnética anatómica, dinámica y/o funcionalmente de imágenes obtenidas posteriormente al tratamiento de radiocirugía: -La primera por la presencia de refuerzo al medio de contraste en secuencia T1, en áreas de parénquima expuesto a radiación por tratamiento con centro hipointenso e incremento de edema periférico, una clara ausencia de perfusión (hoyo negro) o en ausencia de cualquier área altamente vascularizada con reforzamiento a la administración de medio de contraste a la perfusión. - RM bioquímica con razón colina/creatina <2 o >2 pero asociado a la reducción de la curva de NAA y creatina; además elevación de la curva de lactato. *En perspectiva clínica como toxicidad como se indica en anexo de la clasificación de la RTOG para sistema nervioso central.	Nominal	*Presencia *Ausencia

Otras variables

Nombre	Conceptual	Operativa	Tipo	Escala de Medición
Edad	Tiempo de vida de una persona en años	Número de años de vida que el paciente dice al tener al momento de ser incluido en el estudio	Cuantitativa discreta	Número de años
Histología	Estirpe del tejido tumoral que orienta la conducta de la enfermedad	Referido en el reporte de histopatología	Categórica	Neoplasia de mama, pulmón, ovario, endometrio, renal, melanoma, sarcomas.
Índice conformal	Razón de volumen radiado y volumen blanco, calidad de conformación.	Referido en el sistema de planeación.	Cuantitativa continua	Valor absoluto.
Índice de Homogeneidad	Razón entre la isodosis máxima del blanco terapéutico y la isodosis de referencia. Distribución uniforme de dosis.	Referido en el sistema de planeación.	Cuantitativa continua	Valor absoluto.
Volumen de prescripción	Volumen tumoral en cc.	Referido en el sistema de planeación.	Cuantitativa continua	Cantidad referida en c.c.
Cobertura media	Proporción de tejido blanco incluido en el tratamiento.	Referido en el sistema de planeación	Cuantitativa continua.	En porcentaje.
Dosis de prescripción	Cantidad de radiación administrada al volumen blanco.	Acorde a hoja de tratamiento	Cuantitativa continua.	Cantidad descrita en Gray (Gy)
Dosis máxima que recibe el tumor	Dosis máxima que recibe el tumor acorde a lo proporcionado por el sistema de planeación.	Acorde a hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua	Cantidad descrita en Gray (Gy)
Dosis máxima que recibe el parénquima cerebral y glial circundante	Dosis máxima que recibe el parénquima cerebral y glial de acorde a lo proporcionado por el sistema de planeación.	Acorde a hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua	Cantidad descrita en Gray (Gy)
V14Gy	Volumen que recibe 14Gy de radiación ionizante.	Acorde a sistema de planeación y hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua	Volumen expresado en c.c.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Desarrollo general del estudio

Tratamiento en sistema CK: Por cada paciente con diagnóstico de MC que cumplieran los requisitos para esta modalidad de tratamiento (criterios de inclusión) tras explicar los objetivos del tratamiento y la toxicidad posible se firmó consentimiento informado.

Se realizó un estudio de resonancia magnética previo al tratamiento de radiocirugía de valoración, posteriormente para el manejo se realizan estudios de simulación dependientes de una tomografía axial computarizada simple con cortes de 2.5 mm y de resonancia magnética con cortes de 1mm con reconstrucción tridimensional en secuencia potenciada en T13D contrastada con gadolinio (Gadovist®, gadobutrol a 0.1mmol/kg con aplicación intravenosa), para lograr una fusión de ambos estudios para posteriormente realización del plan. Y el tamaño de la fracción se determinó posterior a la valoración del volumen del blanco tumoral a criterio del médico tratante en un intervalo de 15-24 Gy.

Vigilancia de efectos radio inducidos : Se realizan los estudio con resonador de 3 teslas (Philips), en el primer estudio de seguimiento para valoración de respuesta al tratamiento posterior a 8 semanas del mismo en estudio anatómico con secuencias contrastadas potenciadas en T1, T2 , FLAIR axial, sagital y coronal, así como estudio dinámico, difusión y el estudio bioquímico se realizó a criterio del médico radiólogo de acuerdo a la necesidad para valorar la respuesta (completa, parcial, progresión, necrosis) al tratamiento.

El estudio bioquímico con espectroscopia se realizó con técnica monovoxel y multivoxel en caso de sospecha de progresión. Posteriores revisiones de los estudios con intervalos cada 8 semanas para valorar los efectos radio inducidos como toxicidad como edema, radionecrosis o evidencia de progresión o recurrencia de la enfermedad metastásica.

La valoración de radionecrosis se evaluó mediante los cambios en las diferentes secuencias simples y contrastadas por resonancia magnética anatómica y dinámica como bioquímica con espectroscopia complementaria y en casos con duda de radionecrosis o progresión se valora estudio con SPECT – Talio.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico GraphPad Prism Version 6.0 (Trial) y se realizó para la estadística descriptiva la determinación de mediana por la distribución de la población. Respecto a los cambios radio-inducidos en tejido de blanco terapéutico y tejido no neoplásico circundante de los casos de pacientes sometidos a tratamiento de radiocirugía con modalidad CK, se gráfico la distribución. Y la asociación de los factores con la presencia de efectos radio-inducidos se utilizó la determinación de Rho de Spearman para correlación.

SECCIÓN ADMINISTRATIVA Y REGULADORA

A.- La Recopilación de información clínica del expediente del paciente fue responsabilidad de los investigadores.

B.- La documentación del Estudio y conservación de registros fue responsabilidad de los investigadores.

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE BIOÉTICA

El presente estudio no fue ejecutado sin la anuencia del Comité de Investigación y del Comité de Bioética del Instituto de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología.

CONFIDENCIALIDAD

De acuerdo a los principios de bioética vigentes se mantendrá la confidencialidad de la identidad de los pacientes en el presente estudio. La información pertinente podrá ser diseminada, pero siempre se salvaguardará la identidad de los pacientes.

CUMPLIMIENTO DE LA LEY, AUDITORIA Y EXCLUSIÓN

Los investigadores declaran que se apegarán a las Normas de la Buena Práctica Clínica de acuerdo a la Conferencia Internacional de Armonización y a los principios éticos de acuerdo al Tratados de Helsinki y el reglamento del buen uso de la información derivada de los pacientes.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El presente estudio fue factible debido a que el seguimiento posterior a todo tratamiento de neoplasias del sistema nervioso central es mediante imágenes de resonancia magnética con valoración de médicos radiólogos especialistas en oncología con intervalo de frecuencia de 8 semanas.

RECURSOS HUMANOS.

Se contara con un radio-oncólogo, un médico residente en radio-oncología, equipo de física médica, técnicos en radioterapia y personal de radiología y médicos radiólogos.

FINANCIEROS. Se ocuparon los recursos asignados para el servicio de estos pacientes como estudios de imagen y papelería, proporcionada por la institución.

FÍSICOS. Equipo de Radiocirugía CK, mobiliario de consulta del Instituto, material e instrumental asignado por el Instituto.

RESULTADOS

Los pacientes con diagnóstico de MC tratados con radiocirugía en el CMN s. XXI del Hospital de Oncología a la revisión de este estudio fueron 15 pacientes, con un período comprendido de Junio 2012- Diciembre 2013. En el análisis de los efectos radio-inducidos se tomaron en cuenta los pacientes que cumplieran los criterios (12 pacientes), se excluyeron 3 pacientes (casos recientes que no contaban con RM posterior a tratamiento).

Tabla 1: CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES ANALIZADOS	No(%)
Sexo	H= 2 (16.7) , M=10 (83.3)
Edad (años)	27 – 78 (Mediana=49)
Cáncer Primario (histología)	
*Cáncer de mama (Luminal (1) , Her2/Neu (2), Triple negativo)	4(33.4)
*Melanoma	1 (8.3)
*Sarcoma de tejidos blandos	1 (8.3)
*Cáncer Renal	1 (8.3)
*Cáncer de Endometrio	2 (16.7)
*Cáncer de Pulmón (Papilar, Adenocarcinoma)	2 (16.7)
*Cáncer de Ovario	1 (8.3)
Comorbilidad	
Hipertensión Arterial	2 (16.7)
Diabetes Mellitus	1 (8.3)
Otros	3 (25)
Ninguna	6 (50)
Tratamientos previo de holocraneo	
Sí	4 (33.3)
No	8(66.7)
Número de lesiones	
Una lesión	10 (83.3)
Dos lesiones	2 (16.7)
Localización de lesión tumoral	
Supratentorial	11 (91.6)
Infratentorial ^f	1 (8.3)
Volumen tumoral (mm ³)	
<5000	5 (41.7)
>5000	7 (58.3)
Dosis de prescripción	
15 Gy	1 (8.3)
18 Gy	6 (50)
24 Gy*	5 (41.6)
BED	
<100	8 (66.7)
>100	4 (33.3)
Curva de Isodosis	76-96% (Mediana=88)
Índice de conformalidad	1.19-1.82 (Mediana=1.40)
Índice de homogeneidad	1.09-1.32 (Mediana=1.13)
Dosis Máxima Puntual (Gy)	
Tejido blanco (tumoral)	18-27Gy (Mediana= 21.73)
Tejido circundante(no tumoral)	9-27 Gy (Mediana= 20.8)
V14Gy	Mediana 23 (4.7-38.6)
<5cm ³	5
>5cm ³	7

*Un paciente fue manejado con esquema de 24Gy en 3 fracciones. ^fSolo un caso presentó una localización de alto riesgo de efectos radio-inducidos con localización la lesión infratentorial cerca de tallo. Abreviaturas: No=número, H=hombre, M=mujer, mm³=milímetros cúbicos, Gy=Grey unidad de radiación absorbida en un cuerpo, BED=Dosis biológicamente efectiva, V14Gy= Volumen de tejido no tumoral que recibe 14 Gy de dosis prescrita.

EFFECTO RADIO-INDUCIDO EN BLANCO TERAPÉUTICO COMO RESPUESTA TUMORAL Y CONTROL LOCAL POSTERIOR AL TRATAMIENTO

En la valoración de respuesta al tratamiento se realizó de acuerdo a las definiciones ya previamente descritas como: respuesta completa (no evidencia de lesión tumoral o decremento de 95%), respuesta parcial (decremento de lesión del 25-94%), enfermedad estable (decremento de lesión menor del 25%), progresión (incremento del volumen de la lesión), como se muestran en las figuras 1,2,3 y 4). Además en el caso de progresión tumoral local posterior al tratamiento de radiocirugía se observó presencia de falla encefálica como se muestra en la figura 6.

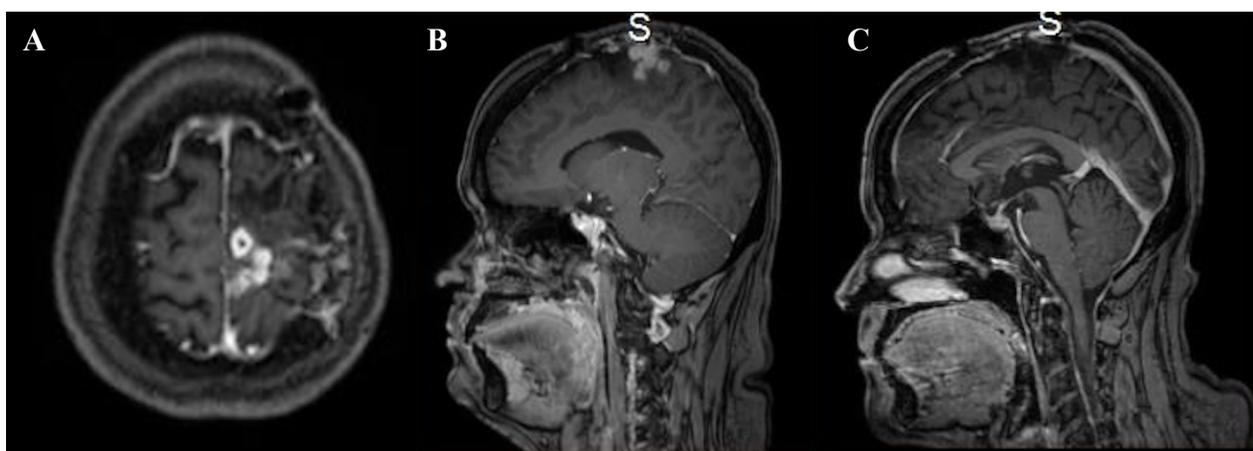


FIGURA 1: Se representa en cortes axiales en la 1A y 1B imagen de secuencia axial y sagital potenciada en T1 con gadolinio con presencia de lesión parietal izquierda con reforzamiento heterogéneo del tumor y en la imagen post tratamiento en la figura 1C con secuencia sagital ponderada en T1 con gadolinio con ausencia de lesión corroborando **Respuesta Completa** por ausencia de reforzamiento de la lesión previamente evidenciada.

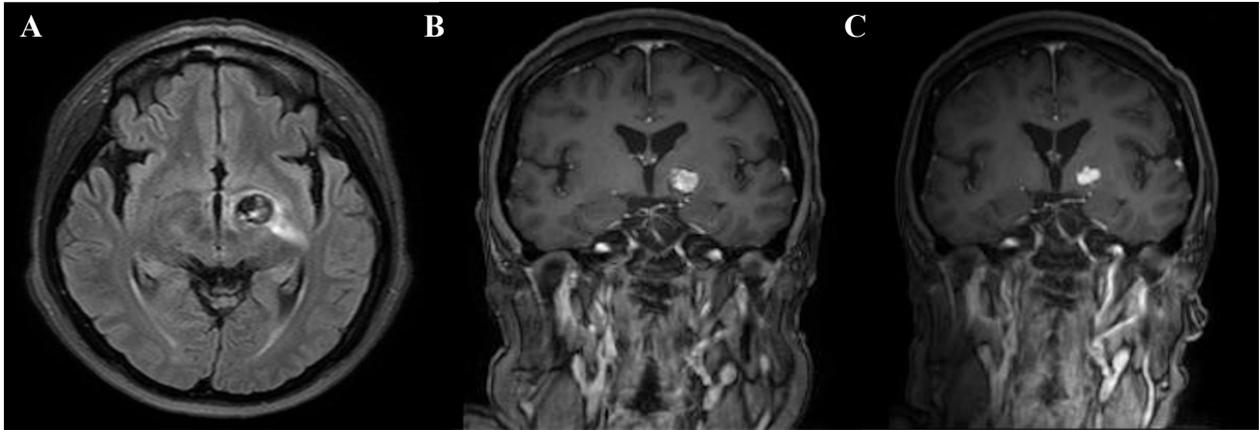


FIGURA 2: En la figura 2A yB imagen previa al tratamiento de radiocirugía se observa en la secuencia ponderada en T1 axial y T1 coronal, respectivamente con gadolinio una lesión heterogénea con reforzamiento. En la figura 2C se observa en la secuencia ponderada T1 coronal con gadolinio disminución de la lesión en 30% (**Respuesta Parcial**).

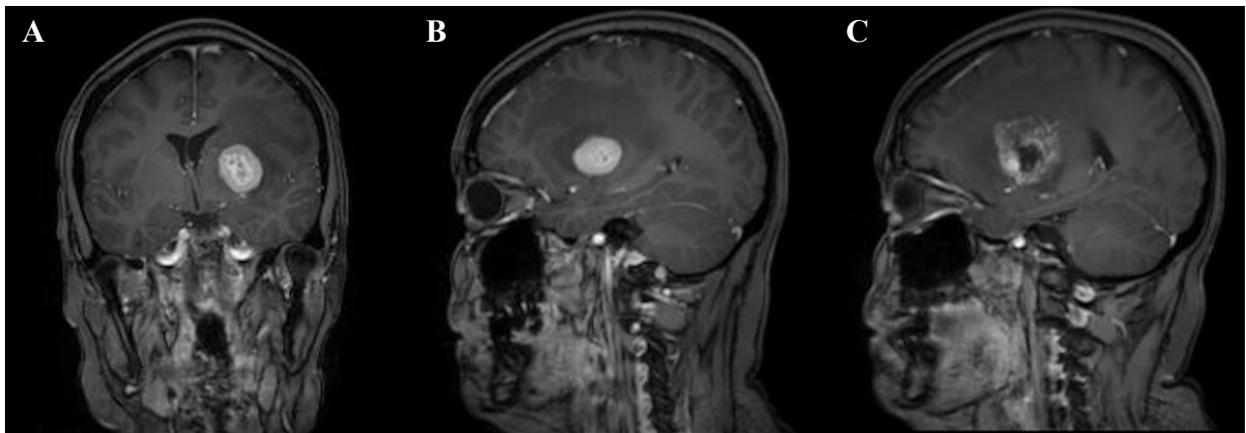


FIGURA 3: En las imágenes 3A Y 3B realizadas previas al tratamiento de radiocirugía se observa en la secuencia coronal y sagital ponderada en T1 con gadolinio una lesión con reforzamiento heterogéneo en ganglio basal izquierdo a nivel del putamen y globo pálido. En la figura 3C se observa en la secuencia T1 sagital con gadolinio posterior al tratamiento de radiocirugía disminución de la lesión de menor del 25% sin embargo es evidente la presencia de necrosis central de blanco terapéutico con reforzamiento periférico. (**Respuesta Estable**); posterior a valoración con espectroscopia se encontró objetivamente respuesta parcial.

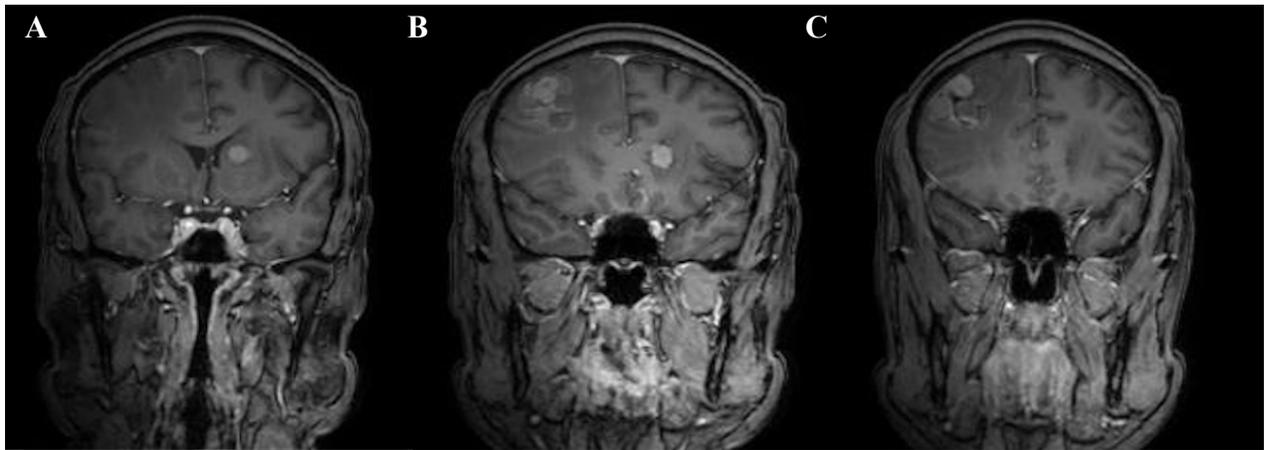


FIGURA 4: En la imagen 4A realizada previa al tratamiento de radiocirugía se observa en la secuencia coronal ponderada en T1 con gadolinio una lesión de reforzamiento heterogéneo en núcleo caudado izquierdo. En la figura 4B y 4C se observa en la secuencias coronales ponderadas en T1 con gadolinio posterior al tratamiento de radiocirugía con ligero incremento de volumen (**respuesta de progresión, figura 4B**) y además **falla encefálica (figura 4C)** por la presencia de 3 nuevas lesiones con reforzamiento heterogéneo en región frontal derecha.

Por lo tanto el efecto radio inducido denominado respuesta en términos de control local, se encontró en el 91.7% de los pacientes(véase figura 5).



En el seguimiento de los pacientes se encontró que posteriormente al tratamiento de radiocirugía una mediana de período libre de progresión de 8 meses (véase figura 6).

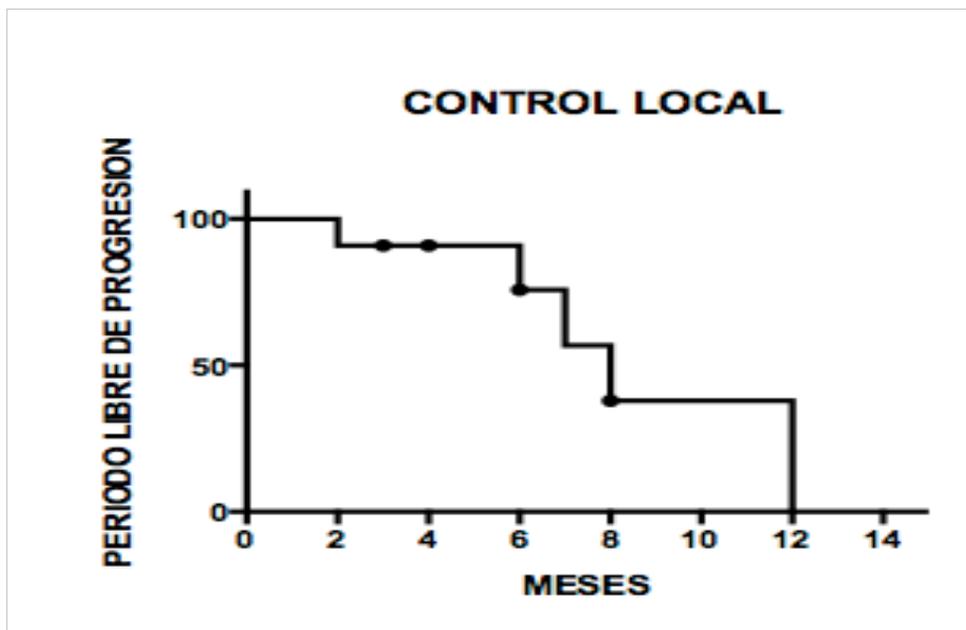


FIGURA 6: Análisis actuarial para control libre de progresión de los pacientes con tratamiento de radiocirugía con modalidad CK de seguimiento de 17 meses.

Los efectos radio inducidos en tejido blanco tumoral y tejido no tumoral circundante encontrados en este estudio fue edema y radionecrosis caracterizados por los estudios de imagen de resonancia magnética anatómica, dinámica y solo en 3 casos se realizo estudio de resonancia bioquímica complementaria.

EFFECTOS RADIO-INDUCIDOS EN TEJIDO NO NEOPLASICO CIRCUNDANTE A BLANCO TERAPÉUTICO, EFECTOS ADVERSOS (EDEMA Y RADIONECROSIS).

La presencia de edema se valoró desde estudios previos al manejo presentándose en el 91.7% de los pacientes edema peritumoral en grado1 y grado2 (como se muestra en la figura 7); tomando en cuenta que hubo 4 pacientes con previo tratamiento de holocraneo con intervalo de 6-13 meses. Previo a la valoración de radiocirugía todos los pacientes contaban con manejo soporte de esteroide, pero al tratamiento de radiocirugía la mayoría ya no continuaba con manejo de esteroide. Posterior al tratamiento de radiocirugía el 25% de pacientes presentó sintomatología de hipertensión intracraneana por lo cual se dio manejo con osmoterapia (tratamiento con esteroide), y solo un paciente amerito manejo con anticomisial.

GRADOS DE EDEMA PACIENTES CON LA EXISTENCIA DE EDEMA PREVIO A TRATAMIENTO.

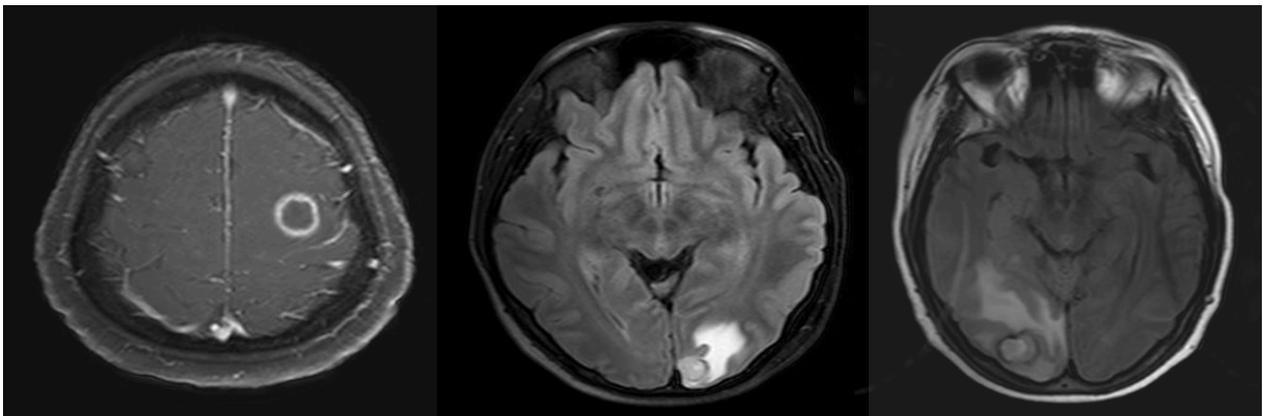


FIGURA 7: En las imágenes con secuencias ponderadas en FLAIR. En la imagen 7A corresponde a edema grado 0 (ausencia de edema de tejido circundante no neoplásico, solo se observa el reforzamiento de la lesión nodular tumoral. En la imagen 7B se aprecia edema grado 1 (leve). En la imagen 7c se observa el edema grado 2(Moderado). En ningún paciente se presentó grado3 (severo) previo al tratamiento.

La presencia de edema posterior al tratamiento se encontró en el 100% de los pacientes pero la progresión de edema en el tejido no tumoral circundante como efecto radio-inducido (la presencia de la sumatoria de edema previo al tratamiento más el edema radio-inducido por el tratamiento) se evidencio como progresión del edema en el 83.3% de los casos posterior al tratamiento de radiocirugía con CK caracterizado en las secuencias axial, sagital y coronal potenciadas en T2 y FLAIR, determinándose como tiempo de corte para la valoración a las 8 semanas posterior al tratamiento de radiocirugía y posteriores estudios de resonancia magnética con intervalo de 8 semanas hasta la progresión.

A la interpretación del médico radiólogo el edema peritumoral previo al tratamiento y edema posterior al tratamiento de radiocirugía se clasifico en diferentes grados (0=no presencia de edema, 1= presencia leve del edema, 2= presencia moderada del edema y 3= presencia severa de edema), como se muestra en la figura 8.

MODIFICACIÓN DE LA PRESENCIA DE EDEMA EN TEJIDO CIRCUNDANTE NO NEOPLÁSICO COMO EFECTO RADIO INDÚCIDO.

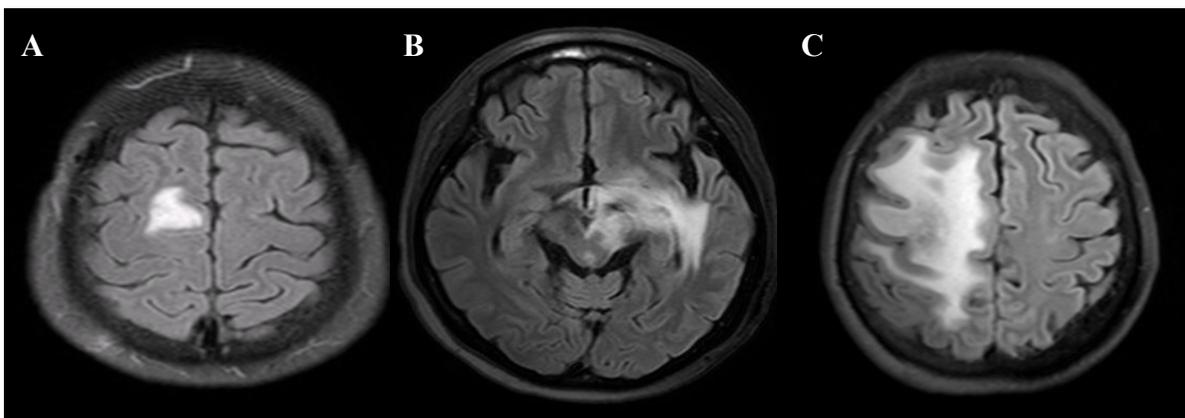


FIGURA 8: En las imágenes con secuencias ponderadas en T2 y FLAIR posterior al tratamiento con CK como efecto radio inducido. En la imagen 8A corresponde a edema grado 1 (leve). En la imagen 8B se observa el edema grado 2(Moderado). Y en la imagen 8C grado 3 (severo). En ningún caso existió ausencia de edema posterior al tratamiento.

La presencia de edema posterior al tratamiento de radiocirugía se encontró con predominio grado 2 en el 50% de los pacientes, así como grado 3 en el 33% (Véase Tabla 2 y figura 9), pero solo el 16.7% de estos pacientes llegaron a presentar sintomatología relacionada grado 1 de la clasificación de la RTOG de sistema nervioso central [26].

TABLA: PRESENCIA EN GRADOS POR IMAGEN DEL EDEMA POSTERIOR A 8 SEMANAS POST TRATAMIENTO		
Caso	Edema previo a Tx	Edema posterior a Tx
1	0	2
2	2	3
3	2	3
4	2	3
5	1	1
6	1	1
7	2	3
8	2	3
9	1	2
10	1	2
11	1	2
12	1	2

Tabla 2: La presencia de edema en cada caso se valoró previamente en grados 0-3, presentándose el 8.3% grado 0, en grado 1 =50% y grado 2 en el 41.7% y también posterior a tratamiento se valoró y se asignó en grados de 0-3.

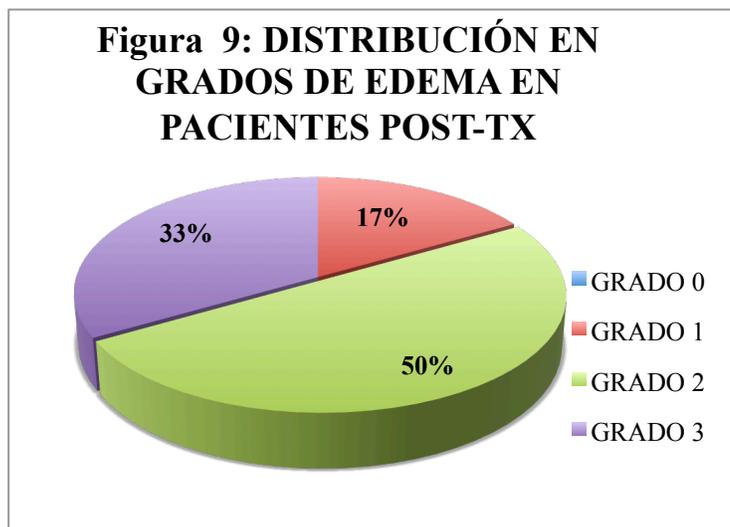


Figura 9: La distribución de presencia de edema en cada caso se valoró posterior a 8 semanas de tratamiento y se asignó en grados de 0-3 por estudio de imagen.

En el 33% de los pacientes se logró un seguimiento >6 meses encontrándose el comportamiento similar a las 24 semanas con persistencia del edema radio inducido pero ningún paciente presentó síntomas relacionados en ese período (Véase figura 10).

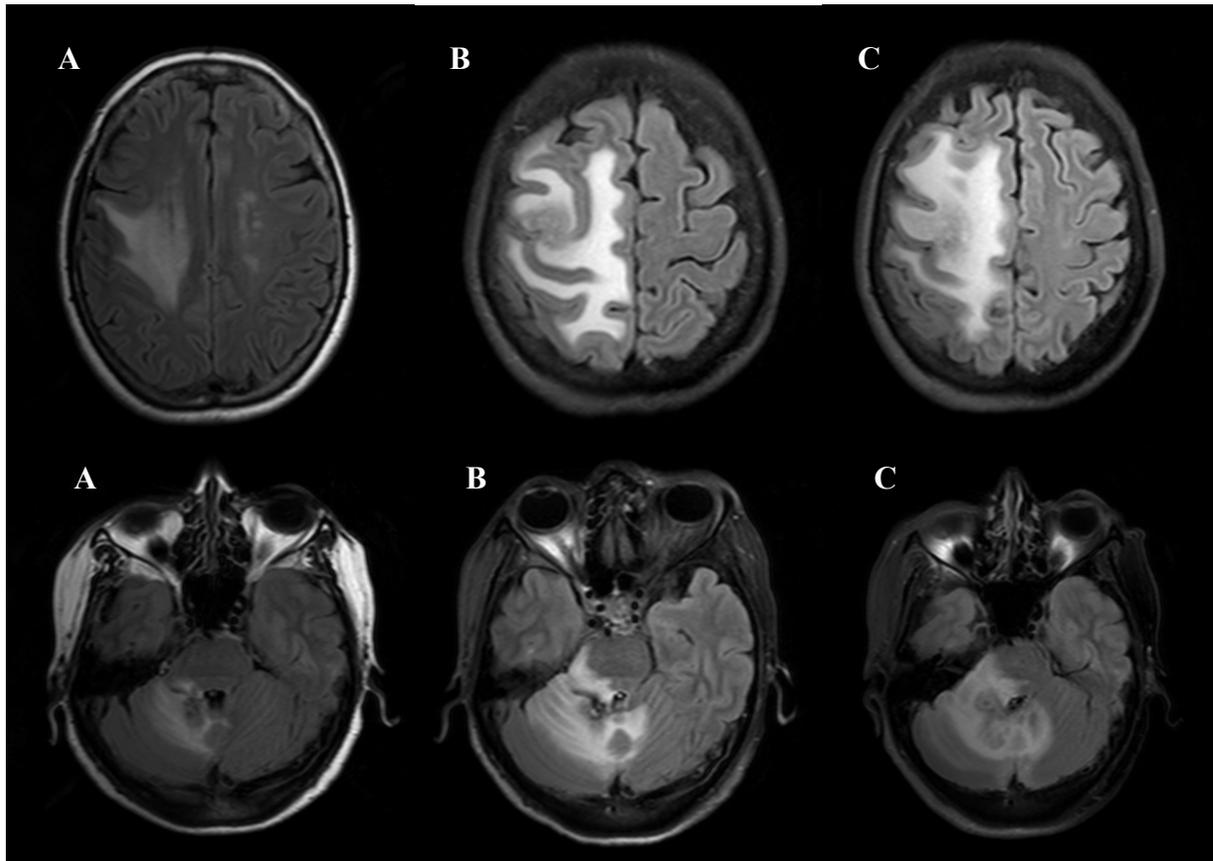


FIGURA 10: En las imágenes 10A se muestran secuencias axiales ponderadas en FLAIR a las 8 semanas posterior a tratamiento con CK, la presencia de edema grado 2 como efecto radio inducido en ambas lesiones de tratamiento (lesión parietal y en cerebelo). En la imagen 10B corresponde a edema grado 3 en ambas lesiones (severo) a las 16 semanas. En la imagen 10C se observa el edema grado 2 (Moderado) en ambas lesiones a la semana 24.

Respecto a la relación de diversos factores entorno al tratamiento y que pudiesen intervenir con los diferentes grados de edema post-tratamiento de los cuales se valoraron volumen, dosis prescrita así como BED, V14Gy (veáse tabla 2); pareciendo una relación directa de mayor grado de edema con la presencia de mayor dosis, BED>100Gy, V14Gy >5cm³, pero al realizar el análisis de correlación por prueba de Spearman (veáse Tabla

3), solo se encontró una tendencia de correlación al BED >100 y V14Gy >5cm³ (como se observa en la tabla 3 y 3.1 y gráfica de figura 11).

TABLA: PRESENCIA DE EDEMA EN GRADOS POR IMAGEN DE RM POSTERIOR A 8 SEMANAS POST TRATAMIENTO						
GRADO	Volumen <5000mm³	Volumen >5000mm³	BED <100Gy	BED >100Gy	V14Gy <5cm³	V14Gy >5cm³
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	2	0
2	2	3	5	1	3	3
3	2	3	2	2	0	4

Tabla 3: La tabla muestra el número de pacientes con presencia de edema en diferentes grados de acuerdo a cada factor. Abreviaturas: mm³=milímetros cúbicos, Gy=unidad de absorción de radiación Grey, V14Gy=Volumen <5cm³ o >5cm³ de tejido no tumoral que recibe 14 Gy de dosis prescrita.

EFFECTO RADIO-INDUCIDO DE EDEMA EN RELACION A FACTORES DE TRATAMIENTO Y DEL PACIENTE

	VOLUMEN <5000	VOLUMEN >5000	BED <100	BED >100	v14Gy <5cm ³	v14Gy >5cm ³	Rt holocraneo
Spearman							
R (IC95%)	0.8839	0.7201	0.096	0.4125	0.3227	0.1800	0.5774
Valor de P	0.1000	0.1429	0.142	0.2000	0.4000	0.1429	0.5000
Significativo (alfa = 0.05)							
	No	No	No	No	No	No	No

Tabla 3.1: Análisis de correlación mediante obtención de Rho de Spearman. Abreviaturas: Tx: tratamiento, Gy: Grey, IC: intervalo de confianza

La presencia de radionecrosis se valoró en el 25% de los pacientes pero solo se evaluó objetivamente con espectroscopia en 2 pacientes y uno de ellos con dicha valoración de radionecrosis significativa en blanco terapéutico modifico la valoración de respuesta al tratamiento. Ningún caso presento datos de radionecrosis sintomática (véase tabla 4). En dos casos de radionecrosis en blanco terapéutico es importante remarcar que los pacientes habían presentado previo manejo con radioterapia con holocraneo con esquema hipofraccionado de 20 Gy en 10 fracciones y 30 Gy en 10 fracciones, previo 10-12 meses respectivamente.

TABLA 4: PRESENCIA DE RADIONECROSIS COMO EFECTO RADIO-INDUCIDO				
CASOS	BLANCO TERAPÉUTICO EVIDENCIADO POR RM ANATOMICA Y DINAMICA	EN TEJIDO CIRCUNDANTE	RESPUESTA AL TRATAMIENTO SIN ESTUDIO BIOQUÍMICO	RESPUESTA AL TRATAMIENTO SIN ESTUDIO BIOQUÍMICO
1	1+	0	RC	RC
2	1*+	0	RE	RP
3	1*	1	RP	RP

Tabla 4: La tabla muestra la presencia (1) de radionecrosis por estudio anatómico, dinámico y solo en dos paciente con estudio bioquímico (*). Previo tratamiento con radioterapia de holocraneo (+).Abreviaturas: RC=respuesta completa, RP=respuesta parcial.

En el caso que se presentó radionecrosis en blanco terapéutico y en tejido no tumoral circundante fue evidenciado por la curva de lípidos derivada de la resonancia bioquímica con técnica de espectroscopia multivoxel, sin embargo ninguno de estos hallazgos radiológicos tuvo impacto clínico en el paciente (figura 12).

La valoración de resonancia magnética bioquímica de espectroscopia con técnica monovoxel y multivoxel fue realizada en 2 pacientes para la valoración de persistencia tumoral y radionecrosis, lográndose así la determinación de tejido tumoral presente o sólo cambios de edema y radionecrosis como se muestran en los siguientes casos (véase figura 11y 12).

Figura 11

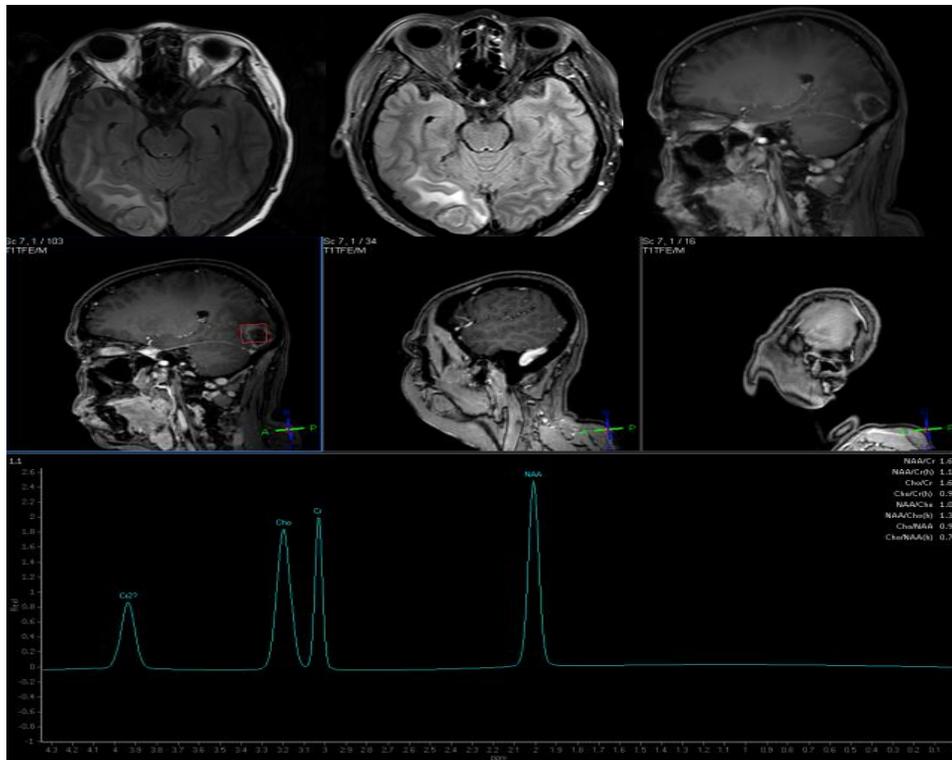
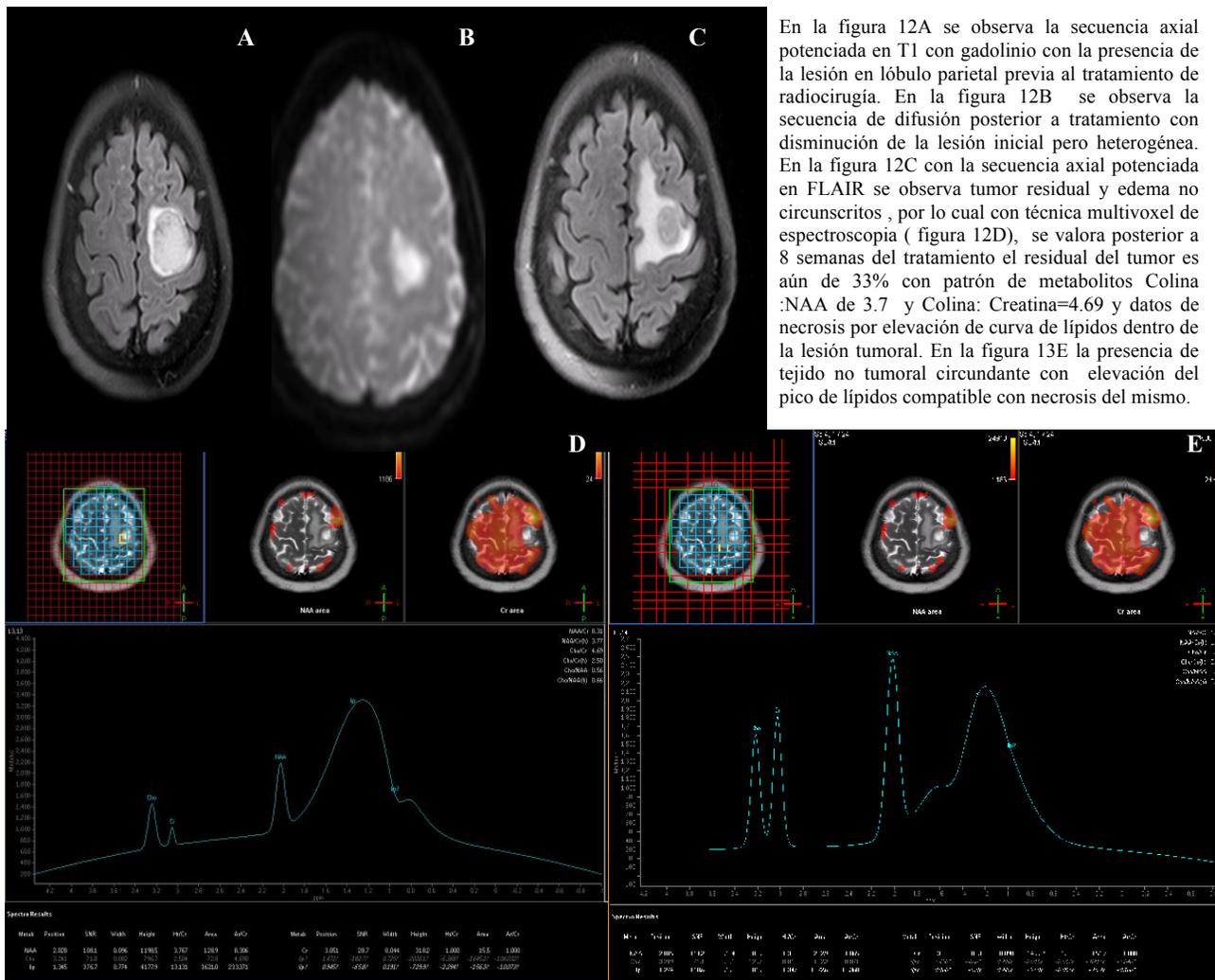


Figura 11 En la figura 11A se observa en la secuencia axial potenciada en FLAIR con lesión en el lóbulo occipital previa al tratamiento de radiocirugía, en la figura 11B se observa la secuencia ponderada en FLAIR posterior al tratamiento en donde se observa una disminución de la lesión inicial con halo hipointenso, centro necrótico, 11C secuencia sagital potenciada en T1 con Gadolinio. En técnica de espectroscopia monovoxel se valora que el residual de tumor con patrón de metabolitos NAA/ Creatinina=1.0 y Colina/ NAA=0.77 (efecto radio inducido por RT e blanco terapéutico) y Colina/creatinina:1.86 compatible con tumor residual y aumento de metabolismo por la curva de creatinina, compatible con enfermedad residual mínima menor del 25-30%; cambiando de respuesta estable con estudio dinámico y anatómico a respuesta parcial.

Figura 12



En ningún caso analizado se necesito uso de TC-SPECT con Talio y MIBI para evaluar diferencia entre necrosis, persistencia tumoral o progresión tumoral.

DISCUSIÓN

La radiocirugía como modalidad única o como incremento para tratamiento de metástasis cerebrales es una opción de tratamiento paliativa sugerida en las guías internacionales en pacientes con metástasis cerebrales no importando el tumor primario. En el caso del presente estudio se valoró que el tratamiento fue realizado en 66.7% como modalidad única y el 33.3 % posterior a holocraneo. Se ha valorado en la literatura el control local del 80-90% con radiocirugía como modalidad única y con toxicidades mínimas de efectos radio inducidos como edema y radionecrosis hasta en un 20-40% descritas en su mayoría de este porcentaje como sintomática en diferentes series con diferentes sistemas como GK o LINAC [5,10,11], en el caso del presente estudio se encontró un control local del 91.7% con el sistema CK.

Los efectos radio inducidos en este estudio fueron edema y radionecrosis. En el caso de edema como efecto radio-inducido fue del 75%, pero solo el 16.7% presentaron síntomas no mayores de toxicidad de sistema nervioso central de la RTOG. El edema se mantuvo hasta las 24 semanas con posterior decremento paulatino pero en ese período ningún paciente presentó impacto clínico.

En la valoración del edema vasogénico como efecto radio inducido más frecuente y con correlación con dosis , volumen tumoral y volumen de tejido circundante de blanco terapéutico; en este estudio se logra apreciar una cierta tendencia con volumen >5000mm³ ,BED >100 Gy y V14Gy pero sin significancia estadística, probablemente por la naturaleza del estudio y el número pequeño de pacientes estudiados.

Entonces con lo previamente comentado el efecto de edema con radiocirugía CK probablemente podría estar justificado por el efecto de daño del endotelio vascular cerebral mediado por estrés oxidativo así como de la expresión de moléculas ICAM-1, E-selectina, IL-1 y TNF alfa teniendo como efecto agudo y subagudo hasta 6 meses como se comenta en el estudio de Chiang *et al.* [23].

Además que en el presente estudio se encontró edema en pacientes aun con >6 meses sin evidenciar eventos de radionecrosis en esos pacientes, por lo que podría hacernos pensar que probablemente la dosis única solo ha desencadenado una respuesta temprana en algunos pacientes ocasionando un grado de edema sin llegar a expresión de proteínas de apoptosis o necrosis como lo ha valorado y referido en el estudio de Sharp *et al.* [24], además de que lo reportado en la literatura ha sido la presencia de radionecrosis posterior a 1.5-2 años aun sin antecedentes de edema relacionado significativo[27].

En este estudio se encontró la presencia de radionecrosis en el 25% de los pacientes en el blanco terapéutico pero solo en el 16.7% se valoró objetivamente por resonancia magnética bioquímica (espectroscopia técnica monovoxel y multivoxel).

La presencia en un paciente con radionecrosis en tejido no tumoral circundante desde las primeras 8 semanas posterior al tratamiento es destacable, por lo que es importante mencionar que en este caso el paciente contó con los siguientes factores: volumen tumoral de $>5000\text{mm}^3$, BED=54Gy, V14Gy = 38.6cm^3 y además que el paciente contaba con el antecedente de comorbilidad de hipertensión arterial sistémica; probablemente estos factores sugieren una influencia en dicho efecto radio-inducido temprano.

Por lo tanto es importante cuestionar que la presencia temprana de radionecrosis de tejido no tumoral circundante probablemente se deba a la exposición con dosis de BED >50 Gy, como ya algunos autores han propuesto la relación que dosis >50Gy incrementan la inducción de daño letal en los tejidos normales y tumorales, inclusive reciente literatura comenta que la radiocirugía puede inducir mayor daño letal en blanco terapéutico y tejido circundante por el efecto abscopal y el efecto de las células de sistema inmune para inducir necrosis debido a estas no son afectadas por el manejo de radiocirugía y también podrían ser la causa de mayor efecto de edema y radionecrosis [24,28 y 29].

Entonces en este estudio se encontró tendencias de sustento a lo propuesto en diversos estudios en la literatura mundial, la correlación o asociación de los efectos radio inducidos como edema y radionecrosis con factores como volumen de tratamiento, dosis, comorbilidades y antecedentes de previa exposición a radiación ionizante, dichas relaciones algunas ya valoradas como en el estudio de revisión de Lawrence *et al* [19], en el cual valoró con diferentes sistemas de radiocirugía (LINAC y GK) la relación de manera importante con la dosis prescrita y el volumen expuesto con impacto de toxicidad expresado por edema y radionecrosis, y de forma secundaria otros factores como tratamientos con quimioterapia y comorbilidades en especial como diabetes mellitus [30].

Sin embargo aunque en el presente estudio solo se sugiere que el factor de V14Gy también podría estar influyendo en la presencia de edema y radionecrosis no se logró establecer una significancia estadística en el análisis de asociación, no se puede omitir

que la asociación del V14Gy con $>5\text{cm}^3$ como predictor de edema y radionecrosis como se ha demostrado cada vez más en estudios con radiocirugía modalidad CK [31].

En el punto de corte de revisión del seguimiento de los pacientes, se encontró que el 33.3% presentó progresión por falla encefálica (un paciente de este grupo, ya contaba con manejo con holocraneo); el 8.3% presentó solo progresión sistémica y el resto de pacientes (58.4%) se mantuvo estable la respuesta inicial al tratamiento de radiocirugía y sin evidencia de enfermedad sistémica.

CONCLUSIONES

El manejo de radiocirugía con el sistema CK es una modalidad de tratamiento paliativo segura y eficaz en control local. Debido a la naturaleza metodológica y limitaciones del estudio no se podría determinar impacto en sobrevida.

Los pacientes con diagnóstico de MC, que se trataron con la modalidad de radiocirugía CK, en el Hospital siglo XXI obtuvieron un control local del 91.7% con una mediana de 8 meses de período libre de progresión. En relación a los efectos radio inducidos en tejido no neoplásico circundante como fue el caso de edema se encontró en el 83.3% de los pacientes a partir de la semana 8, con persistencia inclusive hasta 24 semanas (6 meses) con posterior mejoría por imagen, sin embargo ningún caso sin trascendencia clínica.

El efecto radio inducido de edema presenta una tendencia a correlacionarse con BED >100 y $v14Gy >5cm^3$. En el blanco terapéutico la presencia de radionecrosis fue del 25% en el blanco terapéutico modificando la evaluación de respuesta al tratamiento. En solo un paciente se presentó radionecrosis en tejido no tumoral circundante desde las primeras 8 semanas posterior al tratamiento, sin trascendencia clínica.

REFERENCIAS

- 1 Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007;12:884–98.
- 2 Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. Oct 15 1996;78(8):1781-8.
- 3 Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de Cáncer 2003. Mortalidad . Registro Histopatológico de neoplasias malignas 2003.
- 4 Lassman AB, De Angelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003;21:1-23.
- 5 Lu. JJ, W Brady and Danahue BR , Chapter 31, Decision Making in Radiation Oncology. Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2011. First Edition. pp: 895-903.
- 6 Gaspar L, Scott C, Rotman M *et al.* Recursive partitioning analysis (RPA) of prognosis factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
- 7 Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R *et al.* Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;51:426-34.
- 8 Martin JJ, Kondziolka D. Indications for resection and radiosurgery for brain metastases. *Curr Opin Oncol* 2005;17:584-87.
- 9 Andrews DW. Current neurosurgical management of brain metastases. *Semin Oncol* 2008;35:100-
- 10 Radiosurgery Practice Guideline Initiative Stereotactic Radiosurgery for patients with metastatic Brain Tumours. IRSA 2008; pp:1-24.
- 11 Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M *et al.* Radiosurgery alone or in combination with whole-brain – radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998,16:3563-69.
- 12 Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ *et al.* AA multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002,53:519-26.
- 13 Lippitz B, Linquist C *et al.* Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treatment Reviews* 2014;40:48-59.
- 14 Hawighorst H *et al.* Serial MR imaging of intracranial metastases after radiosurgery. *Magnetic Resonance Imaging* 1997;15:10, pp:1121-32.
- 15 Weybright P. Sundgren PC, *et al.* Differentiation Between Brain Tumor Recurrence and Radiation Injury Using MR Spectroscopy. *AJR* 2005; 185:1471-76.

- 16 Minniti G *et al.* Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiation Oncology* 2011; 6:48, pp:1-9.
- 17 Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery*. 2008;63(5):898-904
- 18 Boström J *et al.* Magnetic resonance spectroscopic study of radiogenic changes after radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations with implications for the differential diagnosis of radionecrosis. *Radiation Oncology* 2013;8:54, pp:1-10.
- 19 Majhail NS, Chander S, Mehta VS *et al.* Factors influencing early complications following Gamma Knife radiosurgery. A prospective study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001, 76:36-46.
- 20 Williams BJ, Suki D, Fox BD *et al.* Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. *J Neurosurg* 2009, 111:439-448.
- 21 Lawrence YR *et al.* Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;76,3:pp S20-27.
- 22 Kano H *et al.* T1/T2 Matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2010;66:3,pp486-92.
- 23 Hawighorst H *et al.* Serial MR imaging of intracranial metastases after radiosurgery. *Magnetic Resonance Imaging* 1997;15:10, pp:1121-32.
- 24 Patel *et al.* A Comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *AJNR* 2011.
- 25 Chiang CS *et al.* Delayed molecular responses to brain irradiation. *Int J Radiat Biol* 1997; 72:45-53.
- 26 Sharp CD *et al.* Gamma knife irradiation increases cerebral endothelial expression of intercellular adhesion molecule1 and E selectin. *Neurosurgery* 2003; 53:154-161.
- 27 Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." Cox JD *et al.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 31(5):1341-6.
- 28 Brian CO. Stereotactic Radiosurgery: Adjacent tissue injury and response after high-dose single fraction radiation: Part I. Histology, imaging, and molecular events. *Neurosurgery* 2007; 4:31-45
- 29 Brown JM, Carlson DJ and Brenner DJ. The tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More Than 5 Rs Involved?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(2):254-262.
- 30 Ruben JD *et al.* Cerebral radiation necrosis: Incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:499-508.
- 31 Inoue HK *et al.* Three fraction Cyberknife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *Journal of Radiation Research* 2013;pp1-9.

ANEXOS

HOJA RECOLECCION DE PROTOCOLO DE EFECTOS RADIO-INDUCIDOS EN TEJIDO DE BLANCO TERAPÉUTICO Y TEJIDO CIRCUNDANTE DE PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES TRATADOS CON LA MODALIDAD DE RADIOCIRUGÍA CON CYBERKNIFE.

ANEXO. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS_ PROTOCOLO EFECTOS RADIO INDUCIDOS POR RADIOCIRUGÍA CON CK POR RM Y MM	
NOMBRE	EDAD
NSS	SEXO
COMOBILIDAD	TELÉFONO
	DOMICILIO
	FOLIO
	PROCEDENCIA
CUADRO CLÍNICO INICIAL (Encierre grado)	GRADO
NÁUSEA	1 2 3
VÓMITO	1 2 3
ALTERACIÓN VISUAL	1 2 3
CRISIS CONVULSIVA	
TÓNICO	
TÓNICA- CLÓNICA	
AUSENCIA	
ESTATUS EPILÉPTICO	
ESTADO FUNCIONAL	ESTADO NEUROLÓGICO
KARNOFSKY (10-100%)	GLASGOW (1-15)
ECOG (0-4)	MM PRE TX
	MM POST TX
DIAGNÓSTICO DE IMAGEN (Encierre según el caso, componente o grado de severidad)	CLASIFICACIÓN SIR (SCORE INDEX FOR RADIOSURGERY)
RM DE CRÁNEO:	PUNTAJE (1-10)
HALLAZGOS:	
LESIÓN	TAMAÑO:
	COMPONENTE
	SOLIDO
	QUÍSTICO
	HEMORRAGIA
	EDEMA PERILESIONAL
	LEVE
	MODERADO
	SEVERO
	LOCALIZACIÓN DE LESIÓN:
	ELOCUENTE
	NO ELOCUENTE
	PERFIL DE ESPECTROSCOPIA INICIAL:
	SECUENCIA FLAIR:
	SECUENCIA DIFUSIÓN:
FECHA DE TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO POR IMAGEN
VOLUMEN DE TRATAMIENTO:	RM CRÁNEO
DOSIS TOTAL:	(Encierre según el caso)
ÍNDICE DE CONFORMALIDAD:	HALLAZGOS:
ÍNDICE DE HETEROGENEIDAD:	LESIÓN
NÚMERO DE FRACCIONES:	RESPUESTA COMPLETA
	RESPUESTA PARCIAL (REDUCCIÓN DEL 25-50%)
	ESTABLE (NO CAMBIOS O MEJORA <25%)
	COMPONENTE REMANENTE
	NINGUNO
	SOLIDO
	QUÍSTICO
	HEMORRAGIA
	EDEMA PERILESIONAL
	LEVE
	MODERADO
	SEVERO
	PERFIL DE ESPECTROSCOPIA POST TX
	SECUENCIA FLAIR:
	SECUENCIA DIFUSIÓN:
	PRESENCIA DE RADIONECROSIS SI
	NO
	VOLUMEN:

PARAMETROS DOSIMETRICOS EN RELACION DE TOXICIDAD

DOSIS MÁXIMA LESIÓN : _____ V10GY: ____ V12GY: ____ V14GY: ____
 DOSIS MÁXIMA PARÉNQUIMA CIRCUNDANTE: _____
 DOSIS MÁXIMA TEJIDO GLIAL: _____

ANEXO

TABLA TOXICIDAD DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL –RTOG

GRADO	0	1	2	3	4
Descripción	Nada	Estado funcional adecuado, con síntomas mínimos,, hallazgo por imagen incipiente de radionecrosis, sin necesidad de medicamentos	Cuidados de soporte en casa, manejo con esteroides y antocomisial	Alteración neurológica por síntomas que ameritan hospitalización.	Alteraciones de imagen con radionecrosis extensa con clínica de convulsions con 3 episodios por semana, parálisis, y coma.

TABLA TOXICIDAD DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL –CTC AE V3

GRADO	0	1	2	3	4
Descripción	Nada	Sólo hallazgo por imagen incipiente de radionecrosis, sin necesidad de medicamentos RADIONECROSIS ASINTOMATICA	Estado funcional adecuado, síntomas neurológicos mínimos que no interfiere con la vida diaria. Hallazgo por imagen incipiente de radionecrosis, RADIONECROSIS SINTOMATICA	Síntomas neurológicos que interfieren con la vida diaria. Hallazgo por imagen radionecrosis	Alteraciones de imagen con radionecrosis extensa que compromete la vida y amerita manejo quirúrgico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En respecto al tratamiento con radiocirugía con sistema Cyberknife en pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales es una modalidad de tratamiento aprobada en las guías de manejo internacionales, por lo cual no se considera manejo experimental.

En el servicio de radiocirugía se informo y se recopilo en el consentimiento informado de forma extensa a cada uno de los pacientes sobre los objetivos del tratamiento con radiocirugía y efectos secundarios del mismo, así como se comentó que la información médica generada del manejo de sus casos se podría usar de forma parcial o completa con fines de investigación médica.

Debido a la naturaleza retrolectiva de este estudio solo se corroboró la presencia del consentimiento informado por el tratamiento.