

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DELEGACION SUR
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
SERVICIO DE RADIOTERAPIA



TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE RADIOONCOLOGO

**COMPORTAMIENTO VOLUMETRICO RADIOLOGICO DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE MENINGIOMA TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA CON
PLATAFORMA CYBERKNIFE DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO
XXI.**

Presenta:

DIANA YAZMIN URIBE AMANTE

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DRA. JESSICA CHAVEZ NOGUEDA

IINVESTIGADORES ASOCIADOS: DR JESUS ARMANDO FELIX LEYVA

DR BENJAMIN CONDE CASTRO

CIUDAD DE MEXICO FEBRERO 2017



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA – POSGRADO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

**TITULO: COMPORTAMIENTO VOLUMETRICO RADIOLOGICO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MENINGIOMA TRATADOS CON
RADIOCIRUGÍA CON PLATAFORMA CYBERKNIFE DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI.**

Investigador principal.

Dra. Jessica Chávez Noguera

Mat. 98375068

Médico adscrito del Servicio de radioterapia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Avenida Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc México D.F., C.P. 06720.

Tel: 56276900 ext 22627

Correo electrónico: chaveznogueda@hotmail.com

Investigadores Asociados

Dr. Jesús Armando Félix Leyva

Mat. 10549161

Médico adscrito del Servicio de radioterapia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Avenida Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc México D.F., C.P. 06720.

Tel: 56276900 ext 22627

Correo electrónico: armandofelix@me.com

Dr. Benjamín Conde Castro

Mat. 98374925

Médico Adscrito del Servicio de Radiología e imagen del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Avenida Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc México D.F., C.P. 06720.

Tel: 56276900 ext 22673

Correo electrónico: drconde2004@yahoo.com.mx

Médico residente

Diana Yazmin Uribe Amante

Mat. 98376151

Médico residente de Radiooncología del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 5543421132

Correo electrónico: yaz_sand@hotmail.com

NUMERO DE REGISTRO: R – 2017-3602-8



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



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **23/02/2017**

M.E. JESSICA CHÁVEZ NOGUEDA

P R E S E N T E

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

COMPORTAMIENTO VOLUMETRICO RADIOLOGICO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MENINGIOMA TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA CON PLATAFORMA CYBERKNIFE DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI.

que 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-2017-3602-8

ATENTAMENTE


DR. (A) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE 611 HOSPITAL DE
ONCOLOGIA**

CMN S XXI SERVICIO DE RADIONCOLOGIA

AUTORIZACION DE TESIS

DRA. JESSICA CHÁVEZ NOGUEDA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOONCOLOGIA

DR. JESÚS ARMANDO FÉLIX LEYVA

PROFESOR TITULAR DEL SERVICIO DE RADIOONCOLOGÍA.

DR. BENJAMIN CONDE CASTRO

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN

DR. RUBÉN FIGUEROA ARAGÓN

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE RADIOONCOLOGÍA

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Agradecimientos:

A Dios, ya que sin el esto no hubiera sido posible, a mi familia por su apoyo incondicional, a todos mis maestros médicos Radiooncólogos, por todas sus enseñanzas y a todos aquellos que hicieron esto posible.

INDICE

Pagina

Resumen	9
Marco teorico	10
Justificación	14
Planteamiento del problema	14
Objetivo	14
Hipótesis	14
Materiales y métodos.	15
Definición de variables	15
Universo de estudio	18
Descripción general del estudio	18
Análisis de datos	18
Facultad y aspectos éticos	19
Recursos	19
Resultados y análisis.	21
Conclusiones.	24
Anexos	25
Bibliografía	38

RESUMEN

Antecedentes.

Los meningiomas son los tumores más frecuentes del sistema nervioso central (SNC), con una incidencia dos veces más alta en mujeres, surgen de la capa de células aracnoideas de las meninges, a pesar de que la gran mayoría son tumores benignos su localización intracraneal frecuentemente tiene importantes consecuencias incluso letales.

El tratamiento consiste en cirugía y la radioterapia en sus diferentes modalidades. La radiocirugía se inicia en 1968 cuando Leksell y Larsson comenzaron su trabajo clínico con el Gamma Knife, sin embargo la mayor disponibilidad de aceleradores lineales dio lugar a las investigaciones sobre uso para la radiocirugía estereotáctica, llegando actualmente a contar con dispositivos especializados basados en aceleradores lineales incluidos los sistemas Brainlab Novalis y el Accuray Cyberknife este último es con el cual se cuenta en este centro. Recientemente la Asociación Europea de Neuro Oncología, emitió guías de diagnóstico y tratamiento para los meningiomas considerando a la radiocirugía como una modalidad de tratamiento para aquellos pacientes con tumores no accesibles de manera segura por cirugía o después de una resección quirúrgica incompleta, mayores de 65 años o deseo del paciente la radiocirugía estereotactica puede ser ofrecida. La NCCN en su actualización del 2016 contempla en los principios de radioterapia que los meningiomas grado I pueden ser tratados con radiocirugía.

Objetivo: Evaluar el comportamiento volumétrico radiológico obtenida en los pacientes con diagnóstico de meningioma irresecables o resecados incompletamente, tratados con radiocirugía con plataforma CyberKnife en el Centro Médico Nacional siglo XXI.

Materiales y métodos: Se realizara un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo para conocer el comportamiento volumétrico radiológico de los pacientes con diagnóstico de meningioma, irresecables o resecados incompletamente tratados con radiocirugía con plataforma Cyberknife en CMN siglo XXI, a través de estudio de imagen (Resonancia magnética).

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGÍA.

El meningioma es el tumor primario del SNC más frecuente, comprende el 30% del total de tumores del SNC, con incidencia de 5.3 por cada 100 000 personas/año en Reino Unido y en EUA de 97.5 por cada 100 000 habitantes.¹

La incidencia es dos veces más alta en mujeres que en hombres. Se ha demostrado que aproximadamente dos tercios de los meningiomas expresan receptores de progesterona en sus membranas celulares de ahí que ocurra de manera más frecuente en mujeres; sin embargo los meningiomas atípicos tienden a ser más frecuentes en hombres. La incidencia incrementa progresivamente con la edad, con una mediana al diagnóstico de 65 años.²

Los meningiomas generalmente son solitarios excepto en algunas condiciones como la Neurofibromatosis tipo 2; más del 90% de los meningiomas son grado I, 5% grado II y 1-3% grado III.³

PATOLOGIA.

Según la clasificación de la OMS, se dividen acorde a los criterios morfológicos en tres grupos: grado I benignos (menos de 4 mitosis por 10 campos de alto poder y ausencia de invasión cerebral) se presentan en más del 90% de los casos, grado II atípicos (4-19 mitosis por 10 campos de alto poder, invasión cerebral o tres de las 5 siguientes características: necrosis espontánea, crecimiento en forma de hojas, núcleos prominentes, alta celularidad, células pequeñas) los cuales llegan a observarse en 5-7% de los casos y grado III malignos (más de 20 mitosis por 10 campos de alto poder) los cuales representan menos del 1% de los casos.^{4, 15}

PRESENTACION CLINICA.

Los sitios más frecuentes de origen en el SNC son parasaguales, tentorio y ala del esfenoideas; se encuentran adyacentes a los senos venosos y pliegues duros. Las crisis convulsivas son el síntoma de presentación más común, presentes hasta en el 50% de los casos, más frecuentemente asociados a la localización supratentorial; también pueden presentarse con síntomas focales de acuerdo a la localización específica.⁵

DIAGNOSTICO

Los estudios de imagen ofrecen un diagnóstico sugestivo que puede ser suficiente para otorgar el tratamiento. En la tomografía computada las características típicas incluyen un tumor bien delimitado adyacente a la duramadre, con refuerzo homogéneo posterior a la administración del contraste, entre el 20-25% de los casos se presenta hiperostosis de la bóveda craneal adyacente y calcificación.

En la resonancia magnética se observa un tumor extra axial de contornos bien delimitados, que puede comprimir la materia gris y producir distorsión de la materia blanca adyacente, típicamente son hipointensos o isointensos en secuencia T1, iso a hiperintensos en secuencia T2, más del 95% con reforzamiento intenso y homogéneo tras la administración de contraste.⁶

La presencia de edema vasogénico dentro de la materia blanca es comúnmente asociado con tumores intraaxiales, en los meningiomas puede producir moderado edema peritumoral en más de la mitad de los casos, sin embargo no necesariamente implica invasión intra axial y no sugiere el grado histológico de los mismos.⁶

Los valores de coeficiente de difusión bajos han sido descritos en las variantes atípicas o malignas. La espectroscopia puede demostrar incremento en la colina y disminución de la creatina.⁶

TRATAMIENTO

El algoritmo de tratamiento de pacientes con meningioma de acuerdo a las guías de diagnóstico y tratamiento de la Asociación Europea de Neuro-Oncología se basa en la evidencia clínico radiológica de síntomas o efecto de masa así como en el estado funcional y deseo del paciente, de ser así el manejo quirúrgico es el preferido. En pacientes que rehúsen cirugía, cuyas características clínico radiológicas excluyan de manejo quirúrgico o que posterior a resección se identifique un meningioma grado I con resección subtotal o parcial se recomienda el manejo con radioterapia estereotáctica o convencional.¹⁵ Figura 1

De acuerdo a la guía NCCN los meningiomas grado I pueden ser tratados con radioterapia en sus diferentes modalidades incluyendo a la radioterapia conformal fraccionada con dosis de 45-54 Gy, la radioterapia guiada por imagen la cual se

recomienda cuando se usan márgenes estrechos o cuando están cerca de estructuras críticas, y la radiocirugía con una dosis de 12-16 Gy con un nivel de evidencia 2 A para aquellos pacientes con tumores <30 mm que pudieran tener potenciales consecuencias neurológicas de una cirugía.¹⁷

La resección quirúrgica ofrece ventajas como la mejoría de los síntomas asociados al efecto de masa y la descompresión de estructuras neurovasculares así como la oportunidad de cura en el caso de una resección total, sin embargo en la resección radical debe ser tomado en cuenta la morbilidad y las secuelas quirúrgicas asociadas. Después de una resección incompleta la tasa de progresión es de 30, 60 y 90% a 5, 10 y 15 años respectivamente ⁷.

La radioterapia tiene un rol importante en los meningiomas grado 1 con resección subtotal o que no son resecables por encontrarse en zonas elocuentes y en los que una resección pudiera resultar en un déficit neurológico⁷.

La evolución en las técnicas de radioterapia ahora nos permite administrar dosis únicas con un haz altamente preciso, con una distribución de dosis altamente conformada, la capacidad de seguir de manera interactiva el movimiento de la lesión y minimizar la dosis a los tejidos adyacentes, representando una ventaja sobre la radioterapia externa con fraccionamiento convencional (1.8-2.0 Gy por fracción) ⁹

Históricamente la radiocirugía se inicia en 1968 con el Gamma Knife por gran precisión a pequeños blancos en el cerebro, desde la década de 1990 el colimador multihojas permitió la administración de radiocirugía estereotáctica con rayos X, posteriormente se desarrollaron dispositivos especializados basados en aceleradores lineales los cuales son el sistema de radiocirugía Brainlab Novalis y el Accuray CyberKnife.

La radiocirugía estereotáctica proporciona tasas de control tumoral equivalentes a una resección Simpson grado 1 para meningiomas menores de 3.5 cm de diámetro no resecables y como modalidad adyuvante ha mostrado mejora en la supervivencia libre de progresión después de una resección subtotal superior a 15 años comparado con pacientes con resección subtotal sin radiocirugía estereotáctica.¹⁰

Existen diferentes centros que han publicado sus resultados de series de pacientes tratados con radiocirugía con tasas de control tumoral publicadas para meningiomas grado I se han reportado del 92-100%. Kondsiolka publico una serie en la cual se incluyeron 488 pacientes que recibieron tratamiento con radiocirugía con una mediana de dosis de 14 Gy en la que 215 tumores presentaron regresión, 256 se mantuvieron estáticos y 19 presentaron progresión resultando

en una tasa de control tumoral del 97% a 4 años, 94% a 8 años y 95% a 10 años. En el análisis multivariado se observó que el grado histológico, el volumen tumoral y lesiones múltiples, afectaba de manera negativa al control tumoral. Las complicaciones asociadas al tratamiento a 10 y 15 años se presentaron en el 9.1% de los pacientes específicamente hidrocefalia en 0.4%, déficit de nervios craneales en el 3.4%, cefalea 2.2%, crisis convulsivas en 2.4%, déficit motor 1.4% y déficit sensorial en 0.3%.¹¹

Pollock publicó una serie de 416 pacientes quienes recibieron fracción única, con una mediana de dosis de 16 Gy. La evaluación se realizó a través de RM, considerándose como progresión tumoral el crecimiento del tumor mayor de 2 mm y la progresión marginal se definió como el crecimiento tumoral fuera del campo radiado con una tasa de control tumoral del 96 y 89% a 5 y 10 años respectivamente. Las complicaciones relacionadas al tratamiento se presentaron en el 11% de los pacientes. En el análisis multivariado observaron que el volumen tumoral grande (mediana de 25 ^{cm}³) y la localización, impactaban en el control tumoral.¹²

Santacrose publicó un estudio retrospectivo en el cual participaron 15 centros incluyéndose 4565 pacientes en el que se excluyeron aquellos pacientes con menos de 12 meses tratados, la respuesta se evaluó con RM y en aquellos pacientes en los cuales se encontraba contraindicada se realizó a través de TAC, el volumen tumoral se comparó con el volumen tumoral previo al tratamiento, midiéndose y comparándose en sus tres ejes, la progresión o la reducción se definió como un cambio de volumen del 10%. La mediana de seguimiento fue de 70.9 meses encontrando que 2187 meningiomas (58%) tuvieron regresión tumoral, 1300 tumores (34.5%) permanecieron estáticos y 281 (7.5%) presentaron progresión tumoral, resultando en una tasa de control tumoral del 92.5%, la sobrevida libre de progresión se estimó a 5, 7.5 y 10 años de 92.5%, 91.3% y 88.5% respectivamente.¹³

Colombo¹⁴ publicó los resultados a corto plazo (seguimiento 1-59 meses, mediana 30 meses) de pacientes con diagnóstico de meningioma inadecuados para tratamiento quirúrgico o con residual después de la resección quirúrgica, de los 191 pacientes que fueron evaluados, 36 tuvieron disminución del volumen tumoral, 148 permanecieron sin cambios y 7 presentaron incremento en el volumen tumoral.

Recientemente la asociación Europea de Neuro-Oncología, evaluó la literatura disponible y emitió recomendaciones para el tratamiento de meningiomas y nos dice que para pacientes mayores de 65 años, tumores no accesibles de manera segura por cirugía o después de una resección quirúrgica incompleta la

radiocirugía estereotáctica puede ser ofrecida, esto en base a 35 estudios retrospectivos que muestran a 5 años una supervivencia libre de progresión de 86-100%.¹⁵

JUSTIFICACIÓN

Los meningiomas grado I representan más del 90% de todos los meningiomas intracraneales, una proporción de estos resultan no candidatos a manejo quirúrgico, no desean cirugía u otro grupo resulta imposible realizar una resección completa, por lo cual la radioterapia en sus modalidades de radiocirugía estereotáctica y fraccionamiento convencional son consideradas como opciones de tratamiento estándar para en este grupo. Muestran resultados óptimos, con tasas de control tumoral por arriba del 90% y efectos adversos mínimos. En nuestra institución surge la inquietud de describir la experiencia y resultados de los pacientes tratados en los primeros dos años de radiocirugía con CyberKnife para identificar el comportamiento volumétrico radiológico a 48 meses.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el comportamiento volumétrico radiológico obtenido en los pacientes con diagnóstico de meningioma grado I irresecables o resecados incompletamente tratados con radiocirugía con plataforma Cyberknife de Centro Médico Nacional siglo XXI?

OBJETIVO

Determinar el comportamiento volumétrico radiológico obtenido en los pacientes con diagnóstico de meningioma, irresecables o resecados incompletamente tratados con radiocirugía con plataforma CyberKnife de Centro Médico Nacional siglo XXI.

HIPOTESIS.

Al tratarse de una revisión retrospectiva no requiere de hipótesis.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO.

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes mayores de 18 años, cualquier sexo, que hayan recibido tratamiento con radiocirugía estereotáctica que tuvieran alguna de las siguientes condiciones:

- Pacientes con diagnóstico de meningioma irresecables.
- Pacientes que rehusaron tratamiento quirúrgico
- Pacientes postoperados con diagnóstico de Meningioma grado 1 con residual macroscópico.

Escala funcional de Karnofski (KPS) > 70

Que cuenten con estudios de Resonancia magnética previos y posterior al tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes pediátricos

Meningiomas grado II o III

DEFINICION DE VARIABLES.

Nombre de la variable	Conceptual	Operativa	Tipo	Escala de medición.
Edad.	Tiempo de vida de una persona en años.	Número de años de vida que el paciente tiene al momento de ser incluido en el estudio	Cuantitativa	Número de años.
Sexo	Condición orgánica	Género al que pertenece	Cualitativa	

		a) Masculino b) Femenino		
Localización Anatómica	Área de la corteza cerebral en la que se localiza la actividad tumoral.	Área de la corteza cerebral en la que se encuentra el tumor. a) Supratentorial b) Infratentorial.	Cualitativa	
Grado histológico	Grado tumoral de acuerdo a características morfológicas, según la clasificación de la OMS	Corroborado a) Si b) No	Cualitativa	
Síntoma de presentación	Referencia subjetiva, de la percepción que se reconoce como anómala	Síntoma neurológico a) Cefalea b) Convulsiones c) Focalización	Cualitativa	
Signos de presentación	Manifestaciones clínicas durante la exploración medica	Signo neurológicos a) Nervios craneales afectados	Cualitativa	
Tamaño tumoral.	Tamaño de la lesión en sus diámetros transversal, antero posterior y longitudinal.	Tamaño de la lesión medido en sus diferentes ejes a través de RM.	Cuantitativa	Tamaño medido en centímetros cúbicos (cc)
Tratamiento previo	Intervención quirúrgica	Resección quirúrgica	Cualitativa	

	previa a la radioterapia	a) Incompleta b) Irresecable.		
Dosis de prescripción.	Cantidad de radiación administrada al volumen blanco.	Acorde al plan de tratamiento.	Cuantitativa	Cantidad en centigray (cGy).
Dosis máxima	Pico de dosis absorbida en el eje central.	Acorde a lo proporcionado en el sistema de planeación.	Cuantitativa	Valor absoluto
Volumen blanco de planeación (PTV)	Volumen blanco	Acorde a lo proporcionado en el sistema de planeación	Cuantitativa	Centímetros cúbicos.
Índice de homogeneidad.	Uniformidad en la distribución de dosis absorbida dentro del blanco.	Razón entre la isodosis máxima del blanco terapéutico y la isodosis de referencia	Cuantitativa	Razón
Índice de conformalidad	Grado en el cual las regiones de alta dosis, conforman el volumen blanco.	Razón de volumen radiado y volumen blanco	Cuantitativa	Razón
Curva de Isodosis	Representación volumétrica o planar de las variaciones de dosis absorbida		Cuantitativa	Porcentaje.
Respuesta radiológica.	Incremento: >10% del volumen	Volumen en sus tres dimensiones.	Cuantitativa	Tamaño medido en centímetros

	Estable: dentro del 10% del volumen Disminución: <10% del volumen.			cúbicos
--	---	--	--	---------

UNIVERSO DE ESTUDIO

Esta investigación se llevara a cabo con pacientes derechohabientes del IMSS en la Unidad de Radiocirugía del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI con diagnóstico de meningioma, que cumplan los criterios de inclusión en el periodo comprendido de Septiembre del 2012 a diciembre del 2014.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

Se realizara una búsqueda en el archivo clínico de los pacientes con diagnóstico de meningioma, tratados con radiocirugía, que cumplan con los criterios de inclusión.

La evaluación del comportamiento volumétrico radiológico al tratamiento se realizara revisando los estudios de resonancia magnética previa al tratamiento y las resonancias magnéticas de seguimiento, se calculara los volúmenes inicial y final y se definirá como respuesta radiológica a los que se encuentran estables (dentro del 10% del volumen inicial) y los que presenten disminución (< 10% del volumen inicial), se considerara como progresión un aumento >10% del volumen inicial^{13, 16}.

Se capturara la información en una base de datos y se realizara el análisis estadístico.

ANÁLISIS DE DATOS.

Para el análisis de variables, se realizará estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cuantitativas y con distribución normal, se obtendrá una media aritmética y desviación estándar; para

cualitativas nominales tasas de razones y proporciones. Los resultados se presentarán en tablas y gráficas.

FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se fundamenta en la experiencia previa realizada a nivel mundial. Se contempla de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Corea 2008 y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 100 y 101.

Debido a que el estudio es de tipo retrospectivo no se requiere de consentimiento informado al tratarse de una investigación sin riesgo de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 apartado I y su artículo 23.

El protocolo será sometido al Comité Local de Investigación en Salud para su aprobación.

RECURSOS

Recursos humanos:

- Médico Adscrito del Servicio de Radiooncología: Responsable del proyecto, encargado de supervisar el curso de la investigación.
- Médico adscrito del Servicio de Radio Diagnóstico: Encargado de evaluar los estudios de imagen
- Médico Residente de Radiooncología: Encargado de la recopilación de la información y de registrar los datos obtenidos.

Recursos materiales:

- Computadora, plumas, lápices, impresiones.

Recursos físicos:

El estudio se llevará a cabo en el área de Radiocirugía del Hospital de Oncología de CMN siglo XXI y en el área de Radio diagnóstico.

Recursos financieros:

No se utilizaran recursos financieros

RESULTADOS Y ANALISIS.

Análisis estadístico.

Se aplicó estadística descriptiva para calcular frecuencias, porcentajes y medidas de resumen de tendencia central y de dispersión. La estadística inferencial incluyó la aplicación del estadístico de Kolmogorov-Smirnov para estimar la forma de distribución (normal o no) de las variables numéricas a efecto de decidir el tipo de estadístico aplicable (paramétrico o no paramétrico). Las comparaciones de medias para dos muestras independientes se efectuaron con t de Student o en su caso U de Mann-Whitney para comparar la diferencia de medias relacionadas del tamaño inicial del tumor versus el final se aplicó la prueba de Wilcoxon. Para comparar tres o más medias se recurrió al Análisis de Varianza o en su caso H de Kruskal-Wallis. Las correlaciones bivariadas se hicieron con r de Pearson o rho de Spearman. Finalmente, el análisis de interacciones de dos variables en relación al porcentaje de reducción del tumor se realizó con el análisis de varianza de dos vías ajustado con análisis de covarianza (ANCOVA). En todos los contrastes se tomó como límite para rechazar las hipótesis nulas una $p \leq 0.05$

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de meningioma tratados con radiocirugía en un periodo comprendido de Septiembre del 2012 a diciembre del 2014, se identificaron 30 pacientes y de estos se excluyeron 5 pacientes; uno de ellos por que recibió radioterapia profiláctica a holocraneo por cáncer pulmonar de células pequeñas, otro se trató de una reirradiación al meningioma, dos más por tener meningiomatosis uno de ellos con el antecedente de diagnóstico de meduloblastoma en la infancia y recibió tratamiento con radioterapia a neuroeje y el ultimo por no contar con seguimiento posterior a recibir el tratamiento con radiocirugía.

Se analizaron 25 pacientes (23 femeninos y 2 masculinos) con 26 meningiomas. La edad promedio de los casos fue de 50.7 +/- 8.7 años (rango 33-70).

Se midieron los tumores en sus tres ejes mayores, en la fase T1 con contraste y se calculó el volumen con la fórmula: $a \times b \times c \times 0.000523$

De los 26 meningiomas el 65.4% eran supratentoriales y el 34.6% infratentoriales, con diferentes distribuciones en el sistema nervioso central ver **tabla 1**. En sólo en 5 casos (19.2%) se corroboró el grado histológico.

En cuanto a la presentación en 4 casos (15.4%) había signos de afectación de nervios craneales. El síntoma principal fue la cefalea (65.4%), convulsiones y

focalizaciones se presentaron en el 7.7% respectivamente, 5 casos eran asintomáticos.

Dieciocho de ellos (69.2%) eran irresecables, en 5 (19.2%) se hizo resección incompleta y 3 pacientes se rehusaron a ser operados. Antes de la intervención el tamaño del tumor era de $2.9 \pm 4.1 \text{ cm}^3$, el tamaño inicial del tumor también fue significativamente más grande en los casos con nervios craneales afectados con $6.7 \pm 10.1 \text{ cm}^3$ versus $2.2 \pm 1.6 \text{ cm}^3$ de los asintomáticos ($p = 0.04$); las variables dosimétricas se observan en la **tabla 2**.

El tiempo medio de seguimiento fue de 30.9 ± 11.1 meses (rango 6-51).

El tamaño inicial del tumor correlacionaba significativamente con la dosis ($r = 0.402$, $p = 0.04$) a menor tamaño inicial del tumor se dio mayor dosis. **Gráfico 1**, sin embargo la dosis no impactó significativamente con la reducción en el volumen tumoral siendo $r = -0.17$ ($p = 0.40$) **tabla 3**

De acuerdo con la prueba de Wilcoxon, la reducción media del tumor fue de 0.13 cm^3 al disminuir de una media inicial de 2.91 ± 4.1 a 2.60 ± 4.1 ($Z = -4.0$, $p = 0.0001$); pero, observadas las disminuciones como porcentajes individuales, éstas fueron desde 0 hasta -81.8% del tamaño inicial con porcentaje medio de -16.1 ± 18.2 . En 14 casos (53.8%) el tumor se mantuvo estático con cambios $<10\%$ de reducción de volumen del tamaño inicial y en 12 casos (46.2%) la reducción fue $>10\%$ del tamaño inicial o de respuesta positiva al tratamiento. Ningún caso tuvo aumento final en relación al inicial. **Gráfico 2**.

El porcentaje de reducción del tamaño inicial del tumor correlacionó significativamente con la edad de los pacientes de manera positiva ($r = 0.427$, $p = 0.02$), es decir que a mayor edad del paciente menor fue la reducción lograda del tumor. **Gráfico 3**.

A través de una curva COR (Curva Operativa para el Receptor) se puede establecer que el mejor punto de corte de la edad es hasta 49 años como buena respuesta porque combina la más alta sensibilidad y la más alta especificidad : 78.6% de sensibilidad y $1 - 0.33 = 67\%$ de especificidad. Ver **Tabla 4 y gráfica 4**

En cambio, el porcentaje de reducción del meningioma correlacionó de manera negativa con el índice de conformalidad ($r = -0.464$, $p = 0.01$), es decir que mientras mayor fue el índice de conformalidad más grande fue la reducción. **Gráfico 5**.

El mismo sentido que con el índice de conformalidad, la isodosis correlacionó con el porcentaje de reducción ($r = 0.378$, $p = 0.05$) como se observa en el **Gráfico 6**,

pero tanto el volumen como el índice de conformalidad no dependen del volumen inicial.

A través de regresión lineal múltiple con el método de pasos hacia atrás se introdujeron en el modelo 10 variables (edad, tamaño inicial del tumor, meses de seguimiento, isodosis, dosis, volumen PTV, índice de homogeneidad, índice de conformalidad, dosis máxima y dosis media) potencialmente predictoras del porcentaje de reducción del tumor, después de seis pasos sucesivos el modelo seleccionó como predictoras válidas son la edad, meses de seguimiento, isodosis, índice de conformalidad, y la dosis máxima. (**tabla 5**)

Con lo que se obtiene la siguiente ecuación para predecir el porcentaje de reducción.

$$\% \text{ reducción} = 296.720 + 0.715 (\text{edad}) - 0.472 (\text{meses de seguimiento}) - 2.289 (\text{isodosis}) - 40.052 (\text{índice de conformalidad}) - 0.045 (\text{dosis máxima}).$$

Comparando las medias de las variables predictoras con el desenlace binario de respuesta versus estáticos queda claro que los pacientes con tumor estático son de mayor edad que aquellos con respuesta; que el índice de homogeneidad es mayor, que la isodosis fue menor y que en los que permanecieron estáticos la localización supratentorial e infratentorial eran 50% y 50% respectivamente.

De hecho si se toma la clasificación del desenlace como estáticos y con respuesta, entonces los tumores de localización infratentorial tienen 5.0 veces más riesgo (IC95% de 0.7 a 31.6) de finalizar como estáticos en relación a los supratentoriales ($p = 0.08$). **Tabla 6**

El cambio en la sintomatología posterior al tratamiento fue estadísticamente significativo, véase (**Tabla 7**) que los asintomáticos ascendieron de 19.2% a 84.6% y la cefalea se redujo de 65.4% inicial a sólo 11.5% final, mientras que sólo un paciente presentó al final aumento de las convulsiones y simultáneamente empeoramiento de la focalización ($X^2 25.5, p = 0.0001$).

Finalmente, el cambio en los síntomas (**antes versus después del tratamiento**) interactuó significativamente con las condiciones de reseabilidad del tumor ($p = 0.003$), véase (**tabla 8**) que en los irresecables (de los cuales 10/18 = 55.5% se volvieron asintomáticos y 5/18 = 27.2% eran asintomáticos y continuaron asintomáticos) los porcentajes de reducción aumentaron de los asintomáticos-asintomáticos con -6.54% a -11.24% de los que pasaron de cefalea-asintomáticos luego a -15.62% en los que se mantuvieron con cefalea-cefalea a -40.74% en un pacientes con cambio de convulsión-asintomáticos, a -81.8% en otro con cambio de focalización-asintomático y por último de -36.84% en un pacientes más con

cambio de cefalea a convulsión/focalización simultáneos; en los reseados incompletos los 5 pacientes (el 100%) se volvieron asintomáticos y en 3 el porcentaje de reducción promedio fue de -14.52% habiendo cambiado de cefalea a asintomáticos, en un paciente la reducción fue del -21.42% y cambió de convulsiones a asintomático y sólo en uno que cambió de focalización a asintomático no hubo reducción alguna del tamaño del tumor. En los que no aceptaron cirugía dos cambiaron de cefalea a asintomáticos y la reducción fue de -12.50% mientras que en uno que continuó con cefalea la reducción fue de -16.66%; nótese que en general sólo en los 5 pacientes asintomáticos-asintomáticos la media del porcentaje de reducción del tamaño del tumor fue menor a 10% y que, si se toma en cuenta las condiciones de reseabilidad, únicamente en un paciente con tumor reseado incompleto el porcentaje de reducción fue de 0.0%; al controlar la influencia del tamaño inicial de tumor y la edad de los pacientes por análisis de covarianza el modelo siguió siendo válido ($p = 0.02$) para la interacción entre condiciones de resección y el cambio de síntomas.

CONCLUSIONES

Los pacientes con diagnóstico de meningioma tratados con radiocirugía en esta Institución en la plataforma Cyberknife presentan respuesta comparable a las ya reportadas en la literatura. En la evaluación volumétrica el 54% de los meningiomas permanecieron estáticos, mientras que el 46% presentó una reducción de sus dimensiones mayores al 10%. El índice de conformalidad así como la isodosis se correlacionan de manera significativa con la reducción del volumen. Con respecto a otras variables identificamos que los meningiomas en personas mayores de 49 años así como las lesiones infratentoriales, tienen menor reducción de los volúmenes en relación a los supratentoriales y pacientes más jóvenes. Aunado a la respuesta volumétrica es importante mencionar que la sintomatología mejoró de manera significativa posterior al tratamiento.

Figura 1

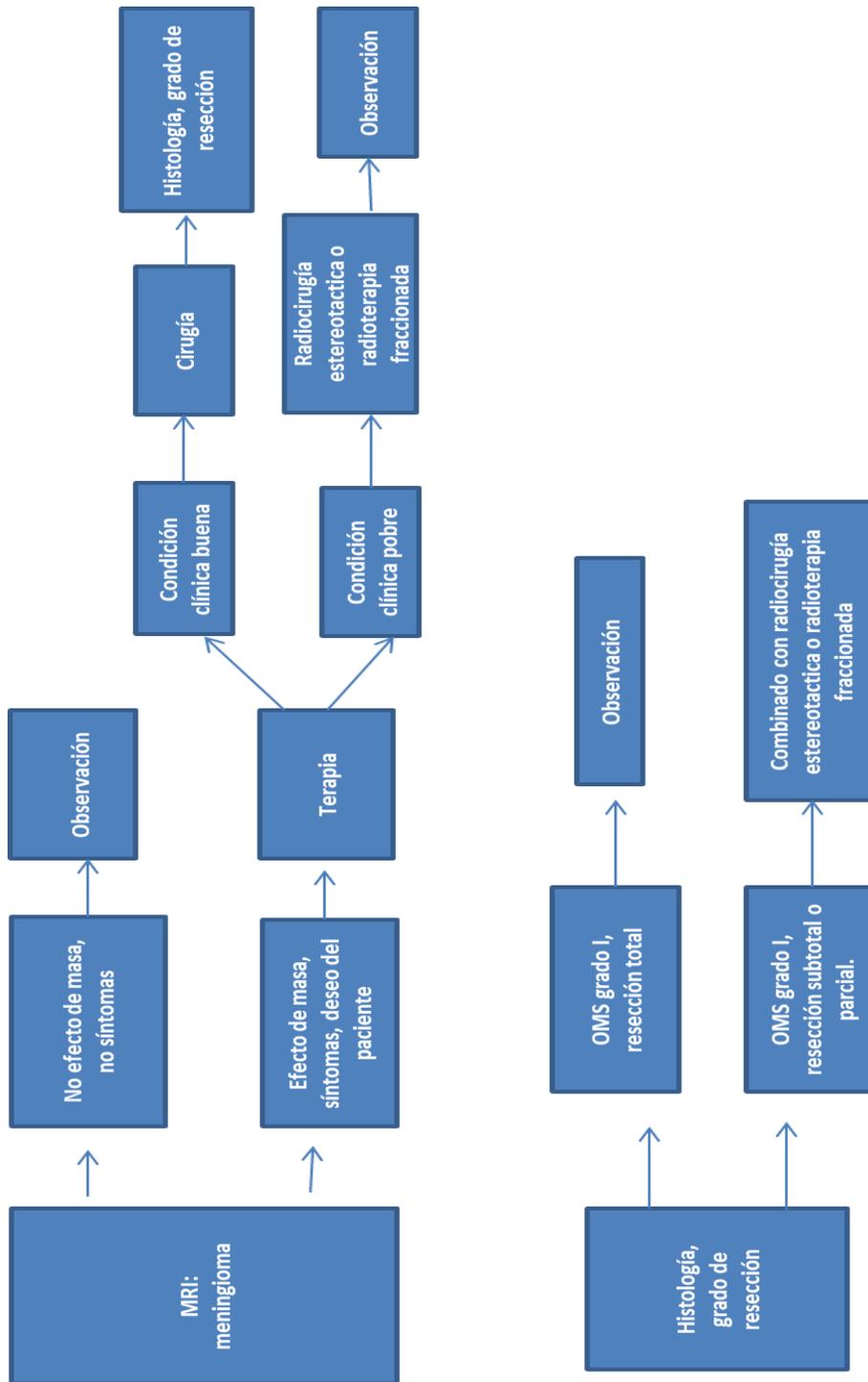


Figura 1. Roland Goldbrunner, 2016 Recommendations for the therapeutic management of meningiomas of WHO grades I Lancet Oncol 2016; 17: e383–91

Tabla 1. Distribución anatómica de los meningiomas

Localizacion	N.
Frontal	5
Parasagital	4
Tentorio izquierdo	1
Hoz	4
Seno cavernoso	3
Infratentorial	3
Angulo pontocerebeloso	3
Parietal derecho	1
Interventricular derecho	1
Interhemisferio	1

Tabla 2. Datos de las variables dosimétricas correspondientes al tratamiento con radiocirugía.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DOSIS	26	1200	1600	1492.31	132.433
VOL PTV	26	669	15216	3790.73	3186.111
INDICE DE HOMOGENEIDAD	26	1.06	1.35	1.1615	.07765
INDICE DE CONFORMALIDAD	26	1.15	2.01	1.4265	.20711
DOSIS MAXIMA	26	1304	2162	1734.70	204.475
DOSIS MEDIA	26	1246	1909	1618.63	173.910
ISODOSIS	26	74	94	87.00	5.115
DOSIS MAXIMA A LA VIA VISUAL	26	2	3360	325.98	664.780

Gráfico 1. Tamaño inicial del meningioma y dosis otorgada con radiocirugía.

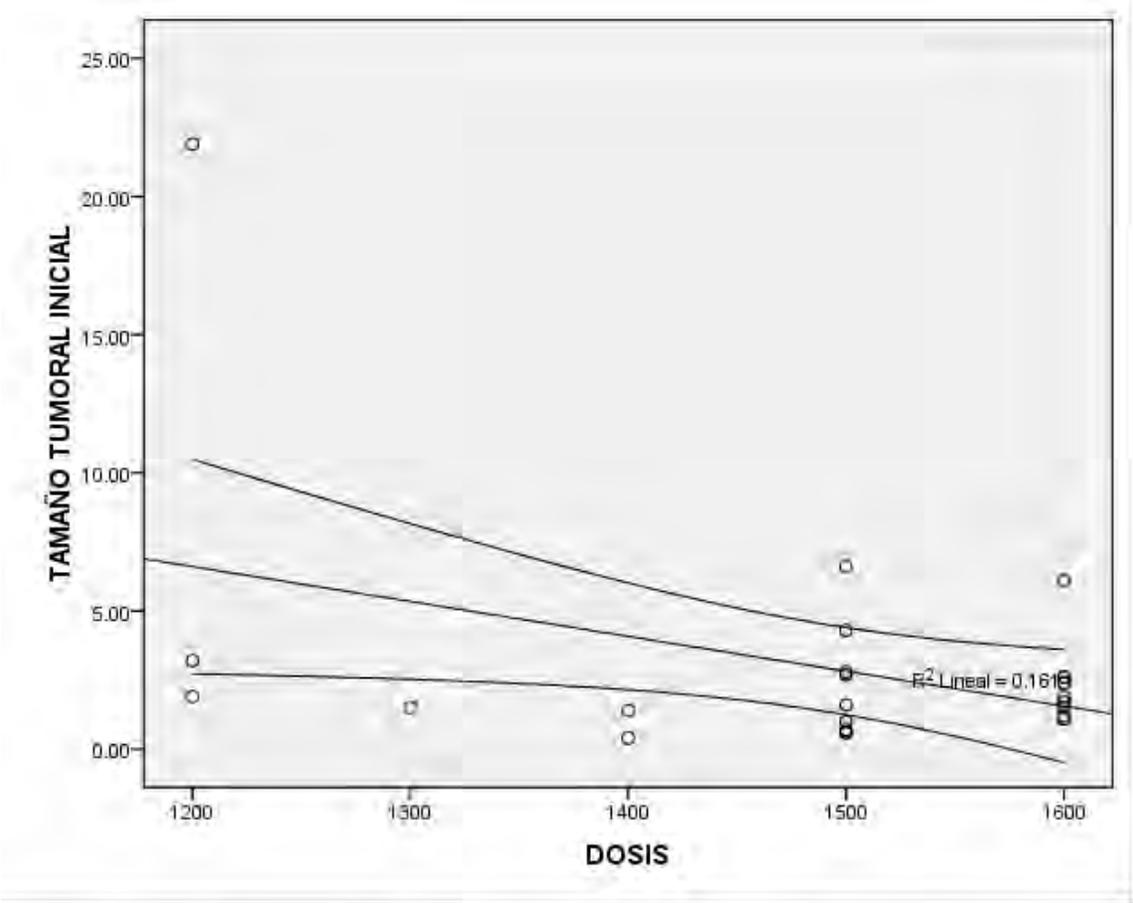


Tabla 3. Correlaciones entre dosis y porcentaje de reducción.

Correlaciones

		PORCENTAJE DE REDUCCION	DOSIS
PORCENTAJE DE REDUCCION	Correlación de Pearson	1	-.171
	Sig. (bilateral)		.403
	N	26	26
DOSIS	Correlación de Pearson	-.171	1
	Sig. (bilateral)	.403	
	N	26	26

Gráfico 2. Tamaño inicial del meningioma y porcentaje de reducción por paciente tratado con radiocirugía.

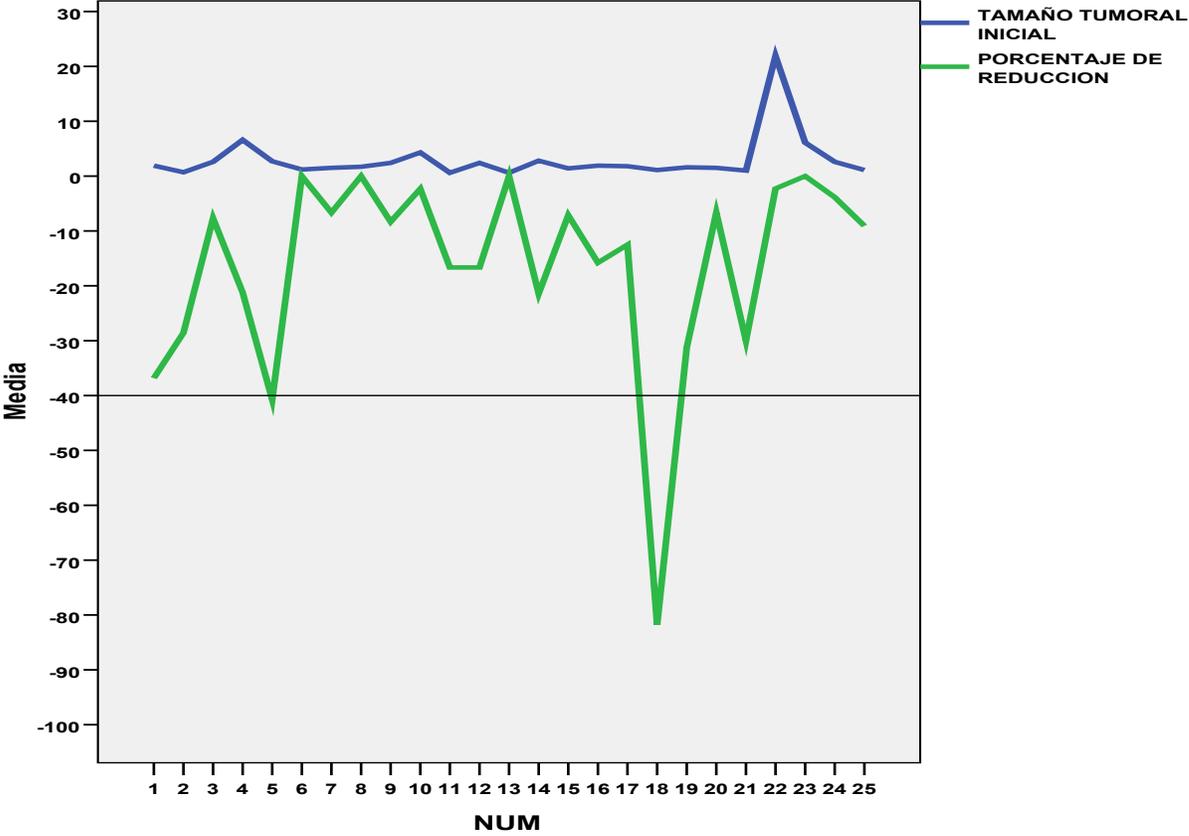


Gráfico 3. Correlación positiva entre edad del paciente y porcentaje de reducción del tamaño del meningioma.

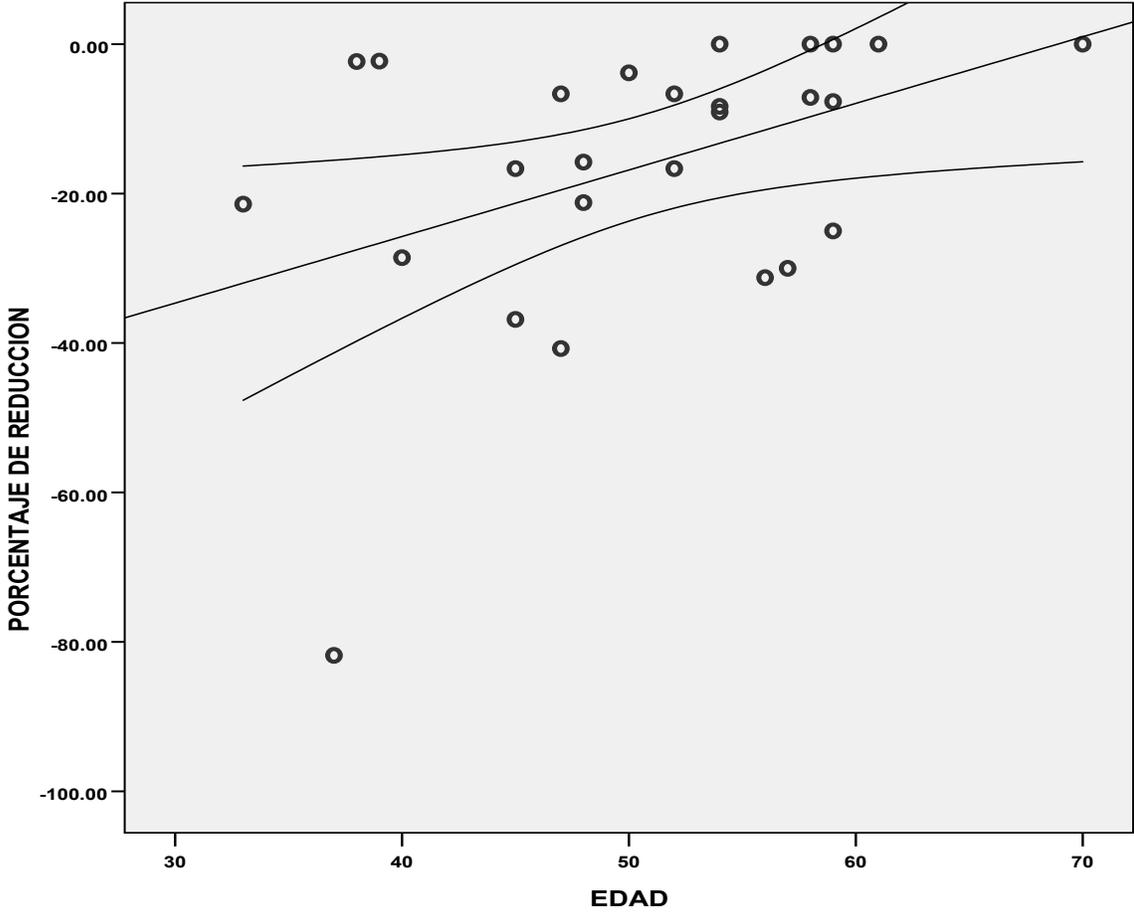


Tabla y grafica 4

Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste: EDAD

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
32.00	1.000	1.000
35.00	1.000	.917
37.50	1.000	.833
38.50	.929	.833
39.50	.857	.833
42.50	.857	.750
46.00	.857	.583
47.50	.786	.500
49.00	.786	.333
51.00	.714	.333
53.00	.643	.250
55.00	.429	.250
56.50	.429	.167
57.50	.429	.083
58.50	.286	.083
60.00	.143	.000
65.50	.071	.000
71.00	.000	.000

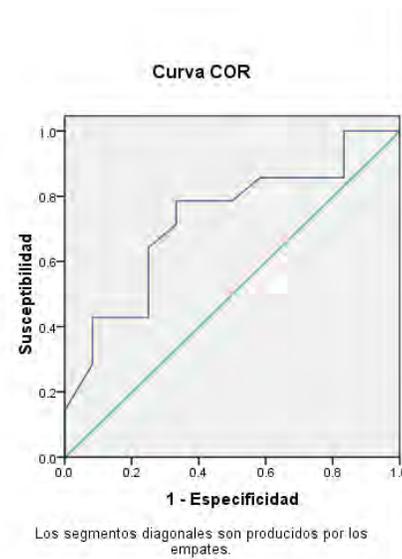


Gráfico 5. Correlación negativa entre índice de conformalidad y porcentaje de reducción del tamaño del meningioma.

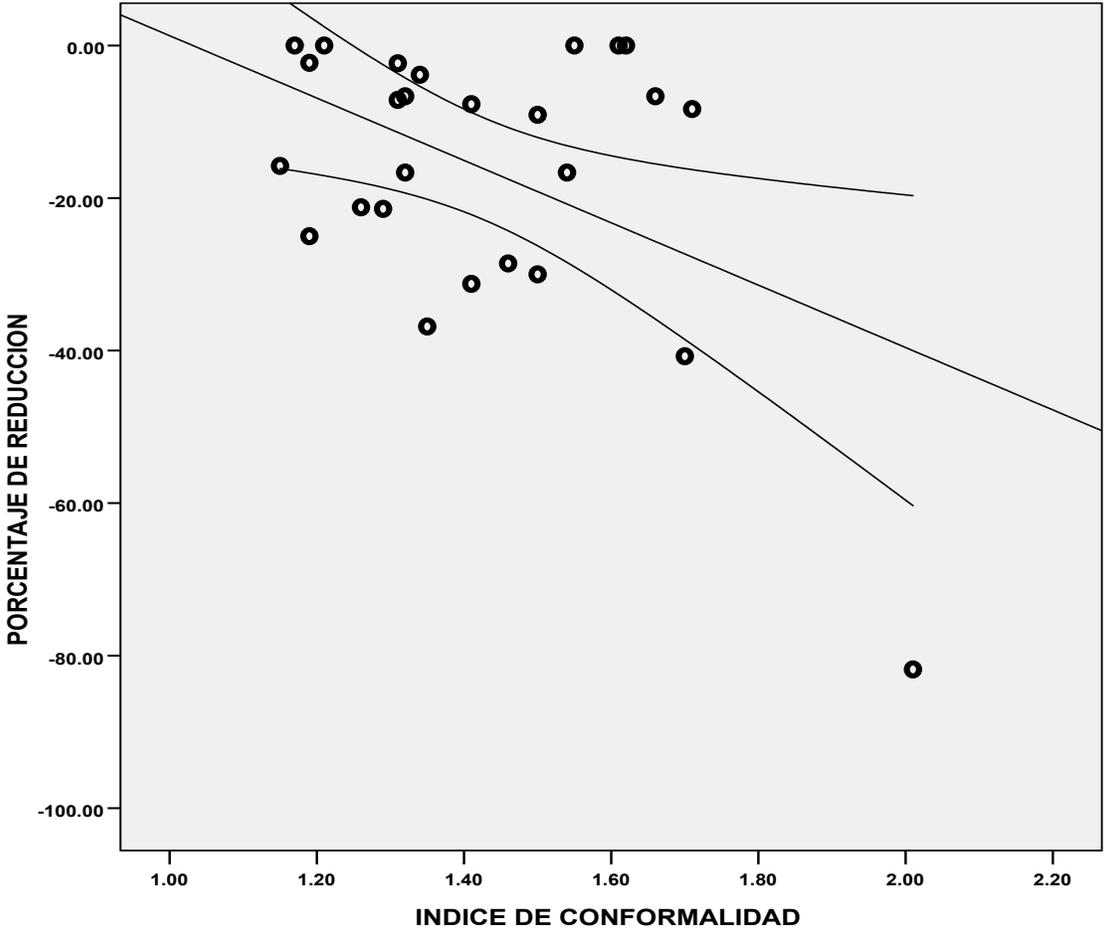


Gráfico 6. Correlación negativa entre isodosis y porcentaje de reducción del tamaño del meningioma

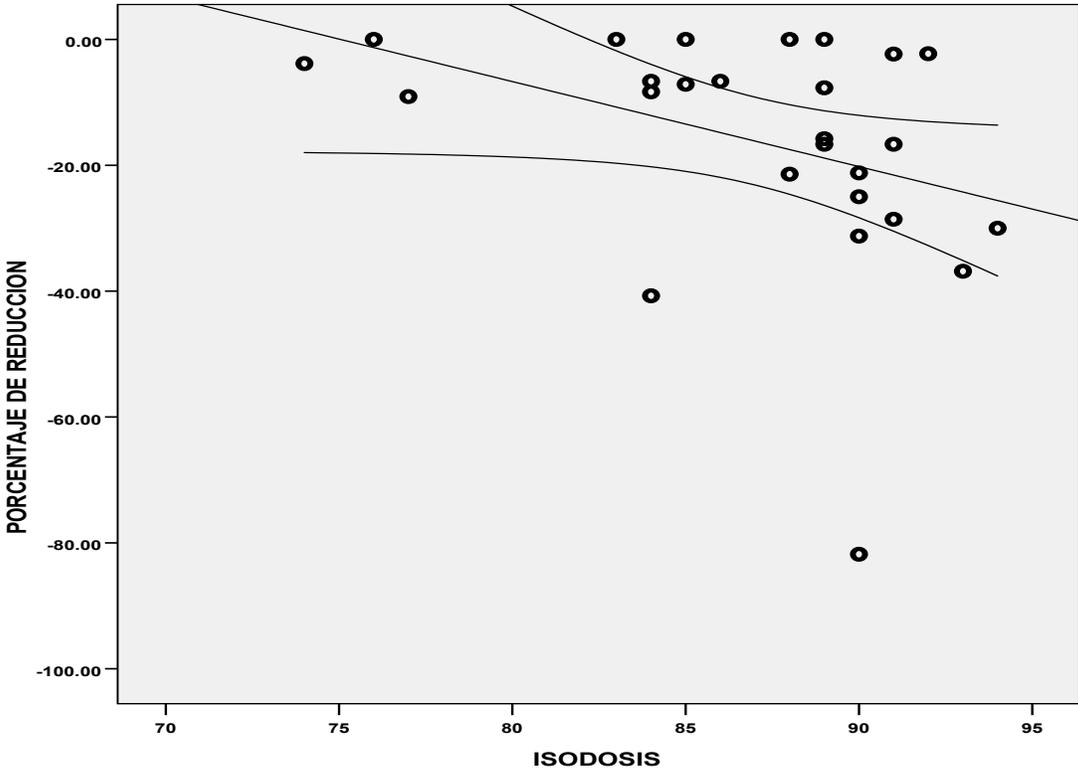


Tabla 5. Modelo de regresión múltiple para predecir el porcentaje de reducción del tamaño del meningioma.

Coefficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		Sig.
	B	Error típ.	Beta	t	
6 (Constante)	296.720	88.015		3.371	.003
EDAD	.715	.299	.343	2.393	.027
MESES SEGUIMIENTO	-.472	.234	-.290	-2.018	.057
ISODOSIS	-2.289	.682	-.641	-3.357	.003
INDICE DE CONFORMALIDAD	-40.052	12.065	-.454	-3.320	.003
DOSIS MAXIMA	-.045	.018	-.505	-2.522	.020

a. Variable dependiente: PORCENTAJE DE REDUCCION

Tabla 6. Factores pronósticos asociados al desenlace binario de la reducción de volumen tumoral (estáticos o respuesta).

Factores pronósticos	Desenlace binario		p
	Estáticos <10% reducción	de Respuesta >10% de reducción	
Edad	53.7 +/-8.4	47.2 +/- 8.0	0.05
Índice de homogeneidad	1.19 +/- 0.08	1.12 +/- 0.05	0.03
Isodosis	84.5 +/- 5.5	89.9 +/- 2.5	0.005
Localización supra	7 (50%)	10 (83.3%)	0.08
Tamaño inicial del tumor	3.72 +/- 5.4	1.97 +/- 1.6	0.29

Tabla 7. Cambio en la sintomatología de los meningiomas pre versus post tratamiento con radiocirugía.

Síntomas	Pre-tratamiento	Post-tratamiento
Asintomáticos	5 (19.2%)	22 (84.6%)
Cefalea	17 (65.4%)	3 (11.5%)
Convulsiones	2 (7.7%)	0
Focalización	2 (7.7%)	0
Convulsiones/focalización	0	1 (3.8%)
Total	26	26

Tabla 8. Interacción entre condiciones de resecabilidad del tumor y los cambios en la sintomatología para el porcentaje de reducción del meningioma tratado con radiocirugía

Condiciones de resección	Cambio de síntomas	Reducción del tumor (%)	
		Sin ajuste	Ajustado por edad y tamaño inicial*
Irresecable	Asintomático-asintomático	-6.54	-8.50
	Cefalea-asintomático	-11.24	-11.64
	Cefalea-Cefalea	-15.62	-15.49
	Cefalea-Convulsión/focalización	-36.84	-34.50
	Convulsión-asintomático	-40.74	-39.53
	Focalización-asintomático	-81.8	-76.66
Resecado incompleto	Focalización-asintomático	0.00	-4.11
	Cefalea-asintomático	-14.52	-12.47
	Convulsión-asintomático	-21.42	-16.39
No acepta cirugía	Cefalea-asintomático	-12.50	-13.98
	Cefalea-cefalea	-16.66	-16.63
		p = 0.003	p = 0.02

Bibliografia:

1. Hai Xue, Olafur Sveinsson, Torbjorn Tomson, Tiit Mathiesen et al. Intracranial meningiomas and seizures: a review of the literature. *Acta Neurochir* 2015 157:1541-1548
2. James L. Fisher, Judith Schwartzbaum, Margaret R. Wrensch et al. recent advances in Epidemiology of brain tumors. Volume 36, 2010, Pages 37-53.
3. William C. Olivero, M.D, J. Richard Lister, M.D., and Patrick W. Elwood, M.D. et al. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 83:222–224, 1995.
4. Hussein Alahmadi MD, Sidney E. Croul MD et al. Pathology and genetics of meningiomas. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2011 28, 314-324.
5. Singh, Vikas MD, Bluestone, Avraham MD, Chen, David MD, Shah, Ankur MD, Linden, Craig MD et al. Meningiomas: Variations and Clinical Presentations. *Contemporary Diagnostic Radiology*. 37(24):1-5, November 30, 2014.
6. J.T.P.D. Hallinan, A.N. Hegde, W.E.H. Lim et al. Dilemmas and diagnostic difficulties in meningioma. *Clinical Radiology* 68 (2013) 837-844.
7. Christine Marosi, Marco Hassler, Karl Roessler, Michele Reni, Milena Sant, Elena Mazza, et al. Meningioma, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 67 (2008) 153–171
8. Or Cohen-Inbar MD, PhD, Cheng-chia Lee, MD, Jason P. Sheehan, MD, PhD et al. The Contemporary Role of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 27 (2016) 215–228
9. Antonio A.F de Salles, Alessandra A. Gorgulho, Nzhde Agazaryan, Ben Slotman, Michael SelCh. *Shaped Beam Radiosurgery*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011
10. Alireza Mansouri, MD, Daipayan Guha, MD, George Kironomos, MD, PhD, Soroush Larjani, BS, Gelareh Zadeh, MD, PhD, Douglas Kondziolka, MD et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Meningiomas: Current Concepts and Future Perspectives. *Neurosurgery* 76:362–371, 2015.
11. Douglas Kondziolka, M.D., M.S David Mathieu, M.D., L. Dade Lunsford, M.D., Juan J. Martin, M.D., Ricky Madhok, M.D., Ajay Niranjana, M.Ch. et al.

Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 62:53–60, 2008

12. Bruce E. Pollock MD, Scott L. Stafford MD, Michael J. Link MD, Paul D. Brown MD, Yolanda I. Garces, MD, Robert L. Foote, MD et al. Single Fraction Radiosurgery of Benign Intracranial Meningiomas, *Neurosurgery* 71:604–613, 2012
13. Antonio Santacrose, MD, Maja Walier, Dipl Math, Jean Regis, MD, PhD, Roman Liscak, MD, PhD, Enrico Motti, MD, Christer Lindquist, MD, PhD et al. Long term Tumor Control of Benign Intracranial Meningiomas After Radiosurgery in a Series of 4565 Patients, *Neurosurgery* 70:32–39, 2012.
14. Federico Colombo, M.D., Leopoldo Casentini, M.D., Carlo Cavedon, Ph.D., Paolo Scalchi, Ph.D. et al Cyberknife radiosurgery for benign meningiomas: short-term results in 199 patients, *Neurosurgery* 64:A7–A13, 2009
15. Roland Goldbrunner, Giuseppe Minniti, Matthias Preusser, Michael D Jenkinson, Kita Sallabanda, Emmanuel Houdart et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016; 17: e383–9
16. Myung Eun Lee, Yoon Joon Hwang, Moon Jun Sohn, Byung Hoon Lee, Su Young Kim et al. Assessment of the treatment response of spinal meningiomas after radiosurgery focusing on serial MRI findings. *Jpn J Radiol* (2015) 33:547–558
17. Marc C. Chamberlain MD, Henry Brem MD, Larry Junck MD, Jay S. Loeffler MD, Paul L. Moots MD, et al. NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Central Nervous System Cancers, V 1. 2016, 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc (NCCN. Org)

