

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



TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE RADIO ONCOLOGO

**RESULTADOS SOBRE EL CONTROL LOCAL, SOBREVIDA LIBRE DE
RECURRENCIA, EDEMA Y RADIONECROSIS EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE METASTASIS CEREBRALES TRATADOS CON LA
MODALIDAD DE RADIOCIRUGÍA CON CYBERKNIFE.**

Presenta:

JESUS EMMANUEL SANDOVAL MENDEZ

MEDICO RESIDENTE DE RADIOONCOLOGIA ADSCRITO AL HOSPITAL DE
ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. JUDITH HUERTA BAHENA

INVESTIGADOR RESPONSABLE

MEDICO DE BASE DE RADIO ONCOLOGÍA – RADIOCIRUGÍA EN EL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CDMX 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

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA JUDITH HUERTA BAHENA

**MEDICO NO FAMILIAR ESPECIALISTA EN RADIONCOLOGIA, PROFESOR
TITULAR DEL CURSO DE RADIONCOLOGIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS. RADIONCOLOGIA -
RADIOCIRUGIA**

CORREO: judithhuerta4@gmail.com

ALUMNO:

JESUS EMMANUEL SANDOVAL MENDEZ

**RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE RADIONCOLOGIA DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.**

TEL: 01- 5557658126

CEL:2281093865

CORREO: emmsan62@gmail.com

NUMERO DE REGISTRO: R – 2017-3602-2



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602 con número de registro 13 CI 00 015 164 y No. de Acreditación de Centros de Atención Médica Especializada 000214 y 000215

Fecha: 25/01/2017

DR. JUDITH HUERTA BAHENA

PRESENTE

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

RESULTADOS SOBRE EL CONTROL LOCAL, SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA, EDEMA Y RADIONECROSIS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE METASTASIS CEREBRALES TRATADOS CON LA MODALIDAD DE RADIOCIRUGIA CON CYBERKNIFE.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las consideraciones de sus integrantes y de los requisitos relativos a la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO** con el número de registro institucional:

Num. de Registro
R-2017-3602-2

ATENTAMENTE,

DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RIOS

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

IMSS

Dr. Héctor Escudero de los Ríos

25/01/2017

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

CMN S XXI SERVICIO DE RADIONCOLOGIA

AUTORIZACION DE TESIS

DR. ARMANDO FÉLIX LEYVA

DRA. JUDITH HUERTA BAHENA

DRA. JESSICA CHÁVEZ NOGUEDA

DRA. ONIX GARAY VILLAR

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE ONCOLOGIA CMN S XXI

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN S XXI

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia en especial a mi hermana: Rosa María por tu apoyo incondicional y fe inquebrantable en mí, por tomar el papel de madre y cumplirlo cabalmente, enseñándome que no hay mejor manera de hacer las cosas que trabajando arduamente y que no hay mejor recompensa que aliviar el dolor de los demás y cambiarlo por una sonrisa.

A mi esposa María del Carmen por estar a mi lado siempre apoyándome en este largo camino sin ella este logro jamás hubiera sido posible; simplemente porque siempre creíste en mí.

A mis maestros Médicos Radioncólogos del Hospital de Oncología CMN S XXI por su dedicación, enseñanzas y apoyo.

A mi maestra la Dra. Judith Huerta Bahena por enseñarme el lado científico de esta especialidad siempre con sentido humano y ético... algo invaluable.

DEDICATORIA

A tí Maria Luisa ... a ti te debo todo lo que soy; tu valentía, bondad y generosidad fueron el mejor ejemplo de vida y aunque ya no estés aquí te doy gracias por tu infinito amor, cariño y dedicación nunca terminaré de agradecer a la vida el haberme dado la oportunidad de tenerte como madre.

INDICE	
ABREVIATURAS SIGLAS YACRONIMOS.....	7
RESUMEN.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
MARCO TEÓRICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN.....	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
MATERIALES Y METODOS.....	18
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	18
UNIVERSO DE TRABAJO:	18
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	18
2.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	19
DEFINICIÓN DE VARIABLES: VARIABLES DE ESTUDIO	20
Variables Dosimétricas.....	22
Otras variables	23
Análisis Estadístico.....	24
Consideraciones Éticas	24
RESULTADOS:	25
Tratamiento.....	27
Seguimiento	30
ANALISIS DEL CONTROL LOCAL	32
EFECTOS SECUNDARIOS	35
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES:	39
ANEXOS:.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	43

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRONIMOS

SIGLAS	DESCRIPCION
ASTRO	SOCIEDAD AMERICANA DE RADIOTERAPIA
RTOG	GRUPO ONCOLOGICO DE RADIOTERAPIA
KPS	ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY
RT	RADIOTERAPIA
SRS	RADIOCIRUGIA FRACCIÓN UNICA
SRT	RADIOTERAPIA ESTEREOTACTICA FRACCIONADA
GTV	VOLUMEN TUMORAL MACROSCOPICO
CTV	VOLUMEN TUMORAL SUBCLINICO
PTV	VOLUMEN TUMORAL DE PLANEACION
CL	CONTROL LOCAL
SRL	SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA
SG	SOBREVIDA GLOBAL

INDICE DE TABLAS

TABLA	DESCRIPCION	PAGINA
TABLA 1	TABLA DEMOGRAFICA	19
	CARACTERISTICAS DE LA POBLACION	
	HISTOLOGIA	
	No. DE LESIONES, LOCALIZACION, TAMAÑO	
	No. DE SESIONES DE TRATAMIENTO Y DOSIS PRESCRITA	
TABLA 2	TABLA COMPARATIVA	31
	RESULTADOS H.O CMN S XXI VS EORTC 22952	

RESUMEN

El diagnóstico de la enfermedad metastásica cerebral se realizará hasta en el 30% de los pacientes con diagnóstico de tumores sólidos; Por ello representa el tumor intracraneal más frecuente.

El tratamiento de las metástasis cerebrales ha evolucionado en los últimos años mejorando la sobrevida y calidad de vida de los pacientes, basándonos en escalas pronosticas como el RPA y el GPA se determina el tratamiento de los pacientes. En el presente estudio abordaremos el manejo de pacientes con calificación de RPA 1. (pacientes con estado funcional adecuado KPS > 70%, lesiones cerebrales únicas, enfermedad sistémica controlada, edad < 65 años) de acuerdo a las guías internacionales NCCN y ASTRO este grupo puede tratarse con cirugía como única modalidad o agregar RT ya sea a holocraneo o a la cavidad tumoral con lo cual se incrementa el control local y la sobrevida libre de progresión.

La radiocirugía en su modalidad de Cyberknife ha demostrado ser una alternativa segura y eficaz ya sea como tratamiento único o en combinación con radioterapia convencional a holocraneo para el manejo de la enfermedad oligometastásica ya que permite evitar el riesgo quirúrgico y las tasas de control local no presentan diferencia estadísticamente significativa respecto a la resección quirúrgica.

Por lo cual en esta investigación reportaremos las tasas de control local y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con diagnóstico de enfermedad oligometastásica en sistema nervioso central tratados en el hospital de Oncología CMN SXXI tratados con radiocirugía en la modalidad de Cyberknife durante los últimos 4 años.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales se consideran el tumor intracraneal más frecuente en adultos, de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer, del 10 – 30% se diagnosticarán con metástasis cerebrales. [1] En Estados Unidos de América la incidencia es de 100,000 – 170,000 casos por año [2]. En el caso de América Latina la mortalidad por neoplasias de sistema nervioso central es del 3.2%. En México según las cifras de GLOBOCAN 2012 la incidencia es del 3% y la mortalidad es del 2.8% para tumores de sistema nervioso central, lamentablemente sin registro confiable de enfermedad metastásica cerebral [3].

Con respecto al tumor de origen, por frecuencia figuran el cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer colorrectal y en menor frecuencia el cáncer renal y el linfoma [4].

Las metástasis cerebrales resultan de la migración y distribución de células tumorales a través de flujo sanguíneo para posteriormente depositarse en el parénquima cerebral con predilección por la unión entre la sustancia blanca con la sustancia gris, anatómicamente el 80% de las lesiones se encuentran en los hemisferios cerebrales, el 15% en el cerebelo y el 5% en el tallo.

La presentación clínica generalmente inicia con cefalea, edema y convulsiones, afección sensorial o cognitiva, y en menor proporción como evento vascular cerebral en sus variantes: isquémica y hemorrágica; la cefalea se presenta como síntoma principal con mayor frecuencia cuando la localización de la metástasis es en fosa posterior, las crisis convulsivas se presentan cuando se afecta el lóbulo temporal, el déficit neurológico depende del área afectada; el sangrado es más común en algunas histologías como el cáncer renal de células claras, melanoma y coriocarcinoma.

El diagnóstico oportuno es crucial, para lo cual es importante valernos de paraclínicos como la tomografía axial computarizada y resonancia magnética, siendo la segunda la que posee mayor resolución en lesiones pequeñas además de mejor delimitación del edema, componente hemorrágico en caso de tenerlo,

además de la posibilidad de aportar información sobre la actividad metabólica intra y extra lesional [5].

La sobrevida en pacientes con metástasis cerebrales es pobre sin tratamiento no sobrepasa el mes y en aquellos con mejor pronóstico oscila entre 11 y 18 meses dependiendo de la modalidad terapéutica, la clasificación pronóstica se basa en escalas como la de RPA, RTOG, SIR y GPA se realizan mediante factores clínicos tales como el tamaño, número de lesiones, edad del paciente, estado funcional y el estado de la enfermedad sistémica. [6,7].

MARCO TEÓRICO

El tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales dependerá del número de lesiones y factores del paciente como la edad, estado funcional, déficit neurológico control de la enfermedad sistémica tamaño de la lesión. La cirugía es una opción terapéutica que se utiliza en lesiones únicas accesibles con un adecuado control de la enfermedad sistémica y una rápida mejoría de la sintomatología.

La radioterapia se puede otorgar en sus distintas modalidades ya sea como radioterapia convencional al holocraneo que continúa siendo el estándar en pacientes con lesiones de localización profunda y/o áreas elocuentes, con compromiso del estado funcional y que el número sea de 1 a 3 lesiones. En la actualidad contamos con radiocirugía utilizada en el caso de 1 – 3 lesiones consideradas irresecables, sin efecto de masa (que no desplacen la línea media), lesiones recurrentes después de radioterapia convencional a holocraneo, así como lesiones residuales posteriores al tratamiento con cirugía por lo cual los pacientes candidatos a esta modalidad deben ser estrictamente seleccionados. [8,9].

La Sociedad Americana de Radio Oncología ASTRO hace recomendaciones sobre el tratamiento de las lesiones metastásicas:

La adición de RT a holocraneo post - cirugía incrementa el control local.

En lesiones menores a 3 cm se puede considerar cirugía o radiocirugía como única modalidad.

La adición de SRS a holocraneo en lesiones múltiples incrementa el control local.

La omisión de RT a holocraneo tras SRS ha demostrado un mejor desempeño funcional e incremento en la calidad de vida de los pacientes.

En el artículo de la RTOG 95-08 se demostró que con SRS se mejora el estado funcional (KPS) y se disminuye la necesidad de uso de esteroides tanto en tiempo como en dosis.

En la actualidad la cirugía ha evolucionado y puede realizarse con planeación por medio de navegación estereotáctica empleando una resonancia magnética con tractografía para ayudar a preservar las vías sensoriales y áreas elocuentes, otro mecanismo utilizado tanto en gliomas de alto grado como en lesiones metastásicas es la aplicación intravenosa de un colorante el 5 ALA (ácido 5 aminolevulinico) a dosis de 20 mg por kg de peso 15 minutos previos al acto quirúrgico durante la cirugía se emplea luz fluorescente para determinar el tejido cerebral sano ya que este colorante solo tiene afinidad por el tejido sano, también se puede emplear una segunda verificación al estimular eléctricamente las zonas sensoriales y motoras con el fin de preservarlas, sin embargo aún con éstas técnicas se siguen presentando efectos secundarios como hemiparesia, sangrado, déficit motor o sensitivo de un 8 – 15 %. [10]

Al añadir radioterapia al tratamiento quirúrgico aumenta el control local, en el estudio de Patchell comparó dos brazos: pacientes tratados solo con radioterapia a holocraneo y el otro con cirugía más radioterapia a holocraneo la recurrencia se presentó en un 52% en el brazo de la radioterapia y sólo en un 20% en el brazo de cirugía más radioterapia. La sobrevida también fue mayor en este grupo 40 vs 15 semanas. El estado funcional mejoró en el grupo de cirugía 38 vs 8 semanas.[11]

En el caso de los pacientes sometidos a cirugía y a los cuales se les otorgó un incremento con SRS o SRT en el primer caso el margen de la dosis se encuentra entre los 15 y 18 Gy, las dosis en los pacientes que reciben SRT oscila entre los 24 y 27.5 Gy en 4 o 6 fracciones el CTV a la cavidad varía de acuerdo al tamaño de la lesión en aquellas que son menores a 3 cm sólo es de 1 mm, y en aquellas

lesiones mayores a 3 cm el margen para CTV se incrementa hasta 2 – 3 mm Documentando a 12 meses una sobrevida libre de recurrencia de 82%, sobrevida libre de metástasis 31%, la sobrevida libre de déficit neurológico del 67%, sobrevida global del 51%. [12]

En el estudio de la RTOG 9508 se estandarizó la dosis de SRS de acuerdo al tamaño de la lesión, los pacientes se dividieron en 2 brazos: aquellos que sólo recibieron RT a holocraneo y aquellos que recibieron RT a holocraneo + incremento con SRS, la dosis de holocraneo se estandarizó en 37.5 Gy en 15 Fx, y el boost (incremento) con SRS en lesiones menores a 2 cm dosis de 24 Gy, aquellas de 2 – 3 cm 18 Gy y en aquellas de 3 – 4 cm dosis de 15 Gy. Con la adición de SRS mejoró la sobrevida en 6.5 vs 4.9 meses, mejoría del estado funcional a los 6 meses en 43% vs 27%. [13].

Un estudio reciente de la EORTC 22952 estudió la posibilidad de tratar a los pacientes con dosis de SRS entre 20 – 25 Gy con o sin incremento con radioterapia a holocraneo, dicho estudio no arrojó diferencia significativa ni en sobrevida global, sobrevida libre de progresión y sin diferencia en el estado funcional. [14]

La radiocirugía es una técnica quirúrgica que emplea radiación ionizante para tratar blancos con precisión submilimétrica, puede ofrecer el mismo beneficio que la cirugía abierta, pero sin riesgo de comorbilidades implícitas por el procedimiento quirúrgico.

En el caso de la radiocirugía existen diferentes dispositivos para la aplicación de la radiocirugía como lo son Leksell GammaKnife (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 de fotones), esta modalidad se puede otorgar mediante un sistema robótico guiado por imagen en tiempo real, sin marco estereotáxico como el CyberKnife.

De acuerdo a lo publicado en la literatura la radiocirugía otorga impacto en el control cerebral como modalidad única de tratamiento hasta en el 80 – 90 % [15 –

18] y se han evaluado el control local subdivididos como control de respuesta completa, parcial, estable y progresión [19]. Los efectos adversos que se presentan con la técnica de radiocirugía valorados en su gran mayoría con la modalidad de GammaKnife 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 neurológico en 2 – 32%.

El efecto adverso más severo en los pacientes tratados con radiocirugía es la radionecrosis presentándose en el 10% de los pacientes con importante déficit cognitivo, dicha toxicidad 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. [21,24].

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 – 10% con BED de 120 – 150 Gy respectivamente; volumen > 5 - 10 cm³ una clara relación en sesión única terapéutica con dosis mayores de 14 Gy (V14); otros factores como quimioterapia asociada (metotrexate), bajo índice de conformalidad, edad avanzada y comorbilidades como diabetes mellitus y enfermedad de pequeños vasos [25-26].

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 [27], 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 hemato - encefálica, 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. [28, 29].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La radiocirugía ha sido probada como una alternativa para los pacientes con oligometástasis en SNC la cual confiere un adecuado control local y sobrevida libre de enfermedad así como sobrevida global similar al tratamiento quirúrgico con un menor riesgo de secuelas asociadas a tratamiento; En el Hospital de Oncología CMN S XXI del IMSS contamos con la modalidad de cirugía robótica desde hace 4 años por lo cual es importante determinar las tasas de control local y sobrevida en los pacientes tratados en nuestro hospital por tanto nos preguntamos:

Pregunta de investigación

¿Cuál es el control local con radiocirugía en modalidad de CyberKnife SRS o SRT como tratamiento único en pacientes del Hospital de Oncología CMN SXXI con diagnóstico de metástasis cerebrales?

JUSTIFICACIÓN

Actualmente las nuevas modalidades y técnicas 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 cuál ha sido una opción de tratamiento segura y con resultados óptimos en control local y sobrevida libre de enfermedad, actualmente contamos con un adecuado número de pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales tratados con dicha modalidad, ya sea como modalidad única, como complemento de radioterapia a holocraneo y como rescate por falla cerebral es importante reportar la toxicidad como edema y radionecrosis, así como respuesta al tratamiento en términos de control local (respuesta completa, parcial y estable). Y determinar la sobrevida libre de enfermedad de dichos pacientes.

HIPÓTESIS

La radiocirugía en su modalidad de Cyberknife como tratamiento para pacientes con lesiones metastásicas en SNC otorgara control local y sobrevida libre de la enfermedad similar al reportado en la literatura con cirugía y a la radioterapia convencional con holocraneo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el control local en pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales tratados con radiocirugía con CyberKnife con SRS o SRT en el HO CMN SXXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Determinar el control local en tejido de blanco terapéutico (en términos de respuesta completa, parcial, enfermedad estable y progresión) por estudio de resonancia magnética en pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales tratados con radiocirugía con sistema CyberKnife.

2.- Determinar la sobrevida libre de recurrencia en meses con base a estudio de resonancia magnética en los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía en su modalidad CyberKnife.

3. Determinar presencia de edema y radionecrosis a los seis meses con base a estudio de resonancia magnética en pacientes con diagnóstico de metástasis tratados con modalidad CyberKnife.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El tratamiento con radiocirugía en nuestro país está determinado por la disponibilidad en la infraestructura para desarrollarlo, el sistema con el que se cuenta en el instituto es la modalidad CyberKnife, con 4 años de experiencia en nuestro hospital. 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 Nacional Siglo XXI, evaluados por el comité de ética de Cyberknife y aceptados para ser tratados con radiocirugía con esta modalidad.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los pacientes que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

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

- a) Número de lesiones 1 – 3
- b) Edad: pacientes mayores de 18 años.
- c) Lesiones sin efecto de masa o irresecables por ubicación.
- d) Estado funcional Karnofsky del 70% o mayor/ ECOG 0 - 2
- e) Adecuado control del 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 médicas inestables (por ejemplo: diabetes mellitus o hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardiaca descompensada, infarto agudo al miocardio durante los 6 meses precedentes, infección no controlada, ulcera péptica activa al momento de la valoración)
- c) Mujeres en edad fértil, con excepción de aquellas que utilicen un método anticonceptivo efectivo (especificar).
- d) Pacientes que no cuenten con estudio de imagen de resonancia magnética previo al tratamiento con radiocirugía con CyberKnife.

DEFINICIÓN DE 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.	Se evaluará mediante imágenes previas y posteriores al tratamiento, utilizando resonancia magnética en diferentes ponderadas en secuencia T1 con reforzamiento de medio de contraste en caso de presencia de lesión tumoral y en T2 por la presencia de reforzamiento al contraste, con hiperintensidad circundante a la misma. En los casos en los que exista duda diagnóstica, se evaluará por RM bioquímica con razón colina/creatina > y reducción de la curva NAA.	Ordinal	<p>*Respuesta completa (No evidencia de lesión tumoral o decremento del 95%).</p> <p>*Respuesta parcial decremento de la lesión 25 – 94%).</p> <p>*Enfermedad estable (decremento de la lesión menor del 25%).</p> <p>*Progresión (incremento del volumen de la lesión).</p> <p>Falla encefálica: nuevas lesiones fuera del campo de tratamiento.</p>
Sobrevida libre de Recurrencia	Es el periodo que transcurre después de terminar un tratamiento para el cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos o síntomas de enfermedad.	Se evaluará mediante imágenes de resonancia magnética posteriores al tratamiento, durante los primeros 2 años se realizarán cada 6 meses, y a partir de este periodo realizándose de forma anual.	NOMINAL	<p>*Progresión (incremento del volumen de la lesión).</p> <p>Falla encefálica: nuevas lesiones fuera del campo de tratamiento.</p>
Edema	La presencia del aumento anormal del volumen de plasma intracraneal	La presencia de edema como imagen de hiperintensidad en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR, sin refuerzo con	Nominal *	<p>*Presencia</p> <p>*Ausencia</p>

	incrementando el tamaño de las neuronas cerebrales pudiendo llegar a la lisis celular.	contraste y ausencia de perfusión de resonancia magnética obtenida posteriormente al tratamiento de radiocirugía.		
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 y del parénquima cerebral por el tratamiento de radioterapia.	<p>*En el estudio de resonancia magnética en imágenes obtenidas posteriormente al tratamiento de radiocirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 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; indicado en anexo de la clasificación de la RTOG para sistema nervioso central. 	Nominal	*Presencia *Ausencia

Variables Dosimétricas

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 la dosis	Referido en el sistema de planeación	Cuantitativa continua	Valor absoluto.
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 la 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)
V14 Gy	Volumen que recibe 14 Gy de radiación ionizante	Acorde a sistema de planeación y hoja de tratamiento	Cuantitativa continua	Volumen expresado en c.c.

Otras variables

Nombre	Conceptual	Operativa	Tipo	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona	Número de años de vida que el paciente dice 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.

Análisis Estadístico

Los resultados se presentan con medidas de tendencia central y de dispersión apropiadas de acuerdo a las características de las variables y su distribución en el software Microsoft Excel y SPSS.

Considerando el resultado obtenido por estudio de imagen previos y posteriores a la terapia con radiación con la modalidad CK. Se realizarán cálculos para determinar respuesta al tratamiento, la sobrevida libre de progresión, así como complicaciones asociadas a este tipo radionecrosis y edema.

Consideraciones Éticas

Riesgo de Investigación. Según la ley General de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confiere un riesgo mínimo a los participantes (art. 17)

El tratamiento de lesiones metastásicas cerebrales con modalidad de radiocirugía ha sido aceptado desde hace más de una década como modalidad única de tratamiento o en combinación con otras terapias, por lo que el protocolo de estudio no influye ni interfiere en el pronóstico de los pacientes ya que se considera estándar en las guías internacionales.

RESULTADOS:

Se analizaron los datos de un total de 43 pacientes en la tabla 1 se desglosan las características demográficas de la población estudiada; Así como el número de lesiones, localización y volumen.

CARACTERISTICAS	VALOR	PORCENTAJE
TOTAL DE PACIENTES	43	100
MUJERES	30	69.80
HOMBRES	13	30.20
EDAD EN AÑOS		
<i>MEDIANA</i>	49 AÑOS	
<i>RANGO</i>	(27 – 74) AÑOS	
ECOG		
0	3	6.90
1	30	69.80
2	10	23.30
NUMERO DE LESIONES	62 LESIONES	100
PROMEDIO DE LESIONES POR PACIENTE	1.44	
LOCALIZACION		
<i>SUPRATENTORIAL</i>	53	85.40
<i>INFRATENTORIAL</i>	9	14.6
TAMAÑO DE LA LESION		
<i>PROMEDIO</i>	2.8 cm	
<i>RANGO</i>	(0.5 – 3.5 cm)	
SINTOMATOLOGIA AL DIAGNOSTICO		
<i>CEFALEA</i>	38	88.40
<i>CONVULSIONES</i>	15	35.00
<i>HEMIPARESIA</i>	8	18.60
PRESENTACION		
<i>DEBUT CON AT SNC</i>	4	9.30
<i>PROGRESION</i>	39	90.7
HISTOLOGIA		
<i>CA DE MAMA</i>	23	55
<i>CA DE PULMON</i>	5	11
<i>CA RENAL</i>	6	12
<i>MELANOMA</i>	2	4
<i>ENDOMETRIO</i>	2	4
<i>OVARIO</i>	2	4
<i>TIROIDES</i>	1	2
<i>NEUROENDOCRINO</i>	1	2
<i>SARCOMA SINOVIAl</i>	1	2

TABLA No. 1

Los tipos histológicos del tumor primario los siguientes: cáncer de mama 55.81 %, cáncer renal 11.62 %, Cáncer de pulmón 11.62 %, melanoma 4.65 %, cáncer de endometrio 4.65%, Cáncer de ovario 4.65%, Tumor neuroendocrino 2.32 % y sarcoma sinovial 2.32 % (Figura 1).

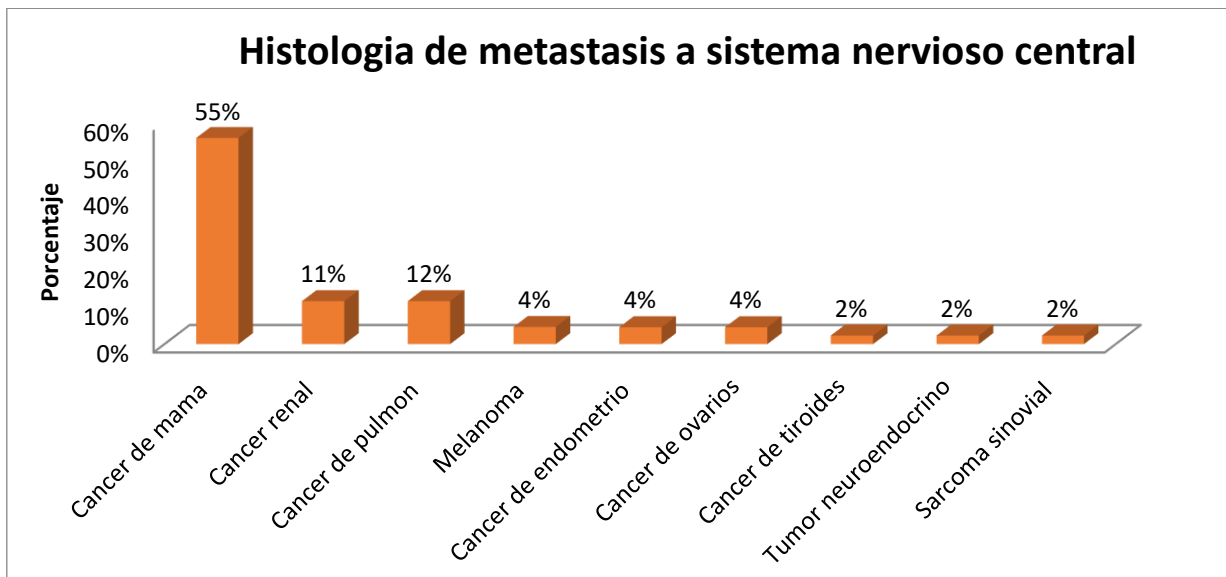


Figura 1

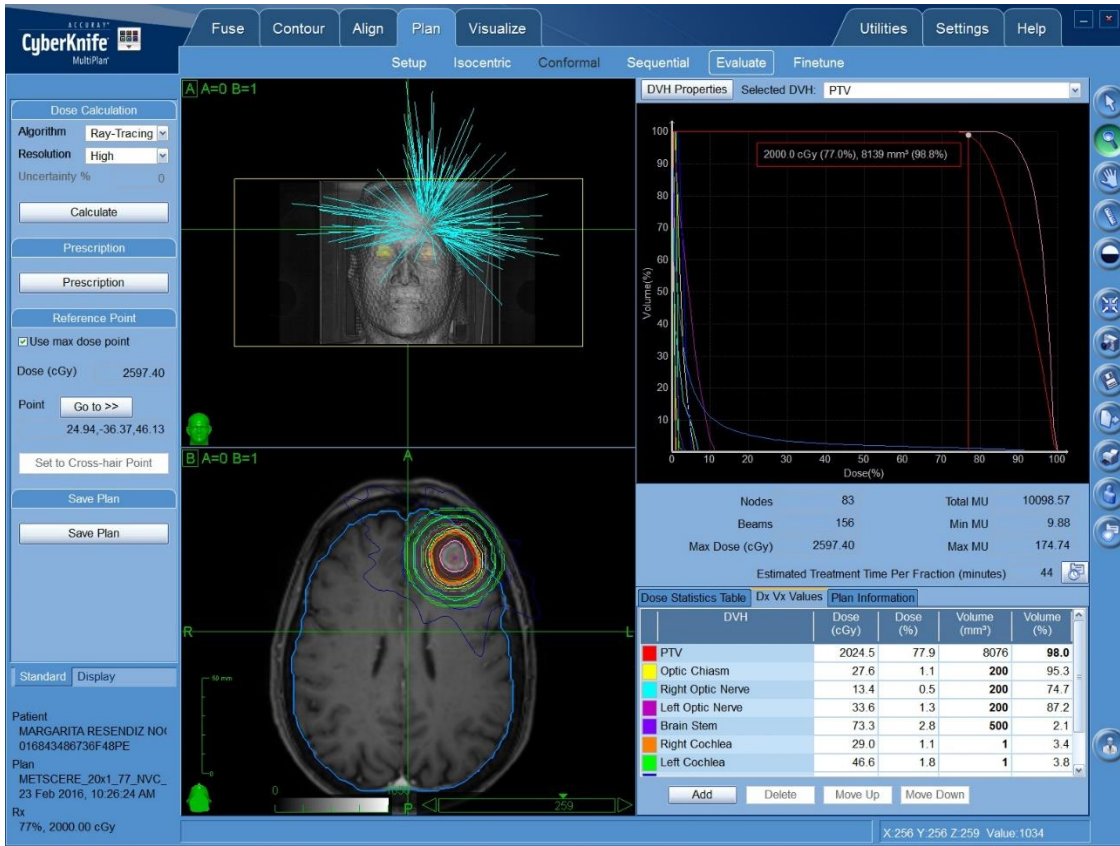
Tratamiento

Una vez que el paciente fue valorado en el servicio de radiocirugía y cumplió con los criterios de inclusión se inicia la planeación del plan del tratamiento lo cual incluye realizar una TAC simulación que consiste en una Tomografía Axial computarizada simple con cortes de 0.625 mm. con máscara termoplástica de 3 puntos como método de fijación. Esta TAC se fusiona con las imágenes de resonancia magnética con gadolinio que se obtuvo previamente con las siguientes características: Protocolo Cyber que consiste en una reconstrucción en cortes axiales (GAP) con un máximo de 500 cortes, para una adecuada fusión.

Por tratarse de blancos terapéuticos dentro de la bóveda craneal sólo se requiere máscara termoplástica para la inmovilización y el seguimiento de las lesiones se verifica por el sistema: 6 D Skull que consiste en tomar radiografías cada 45 o 60 segundos (DRR) las cuáles se comparan con las imágenes de planeación; se corrigen la variaciones y se reinicia el tratamiento el tiempo aproximado de tratamiento por paciente es de: 50 minutos para tratamiento de SRS y 15 minutos si se trata de esquema fraccionado SRT.

La delimitación del volumen de tratamiento se realiza en la secuencia T1 de la RM no es adecuado utilizar la secuencia T2 ya que por el artefacto que ocasiona el edema podemos sobreestimar el volumen real de la lesión; el margen de tratamiento (PTV) oscila entre 1mm. Para lesiones menores de 3 cm. Y de 2 mm para aquellas mayores de 3 cm.





El número de fracciones fue en promedio de 1.9 sesiones con un rango de (1-5) (DE 1.56) siendo para 1 Fx 67.44 %, 3 Fx 27.60 %, 5 Fx 4.65 % (figura 2).

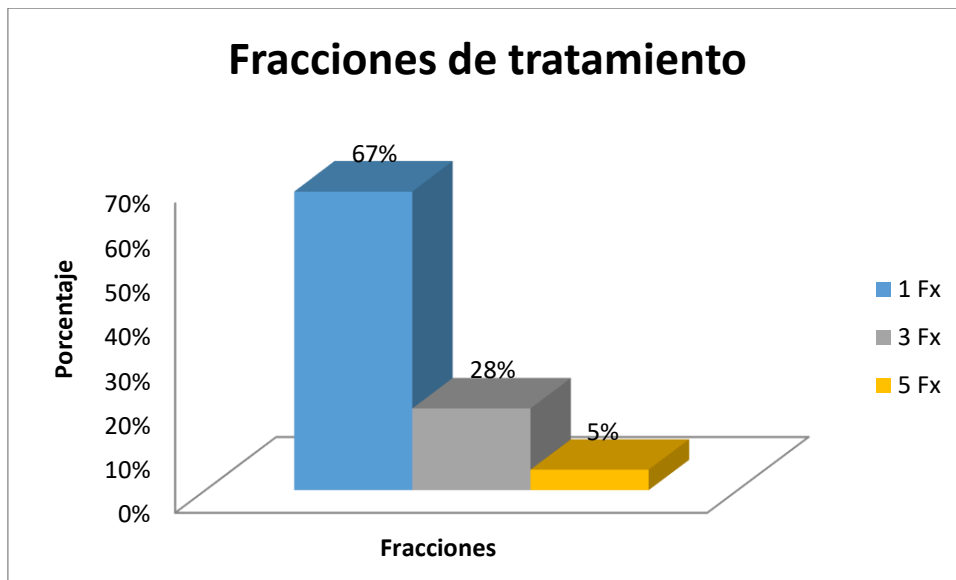


Figura 2

La dosis en Grays (Gy) fue en promedio 21.22 Gy con un rango de (15-24) siendo para 15 Gy 4.65 %, 16 Gy 6.98%, 18 Gy 37.21 %, 21 Gy 9.3 %, 24 Gy 39.53 % (figura 3).

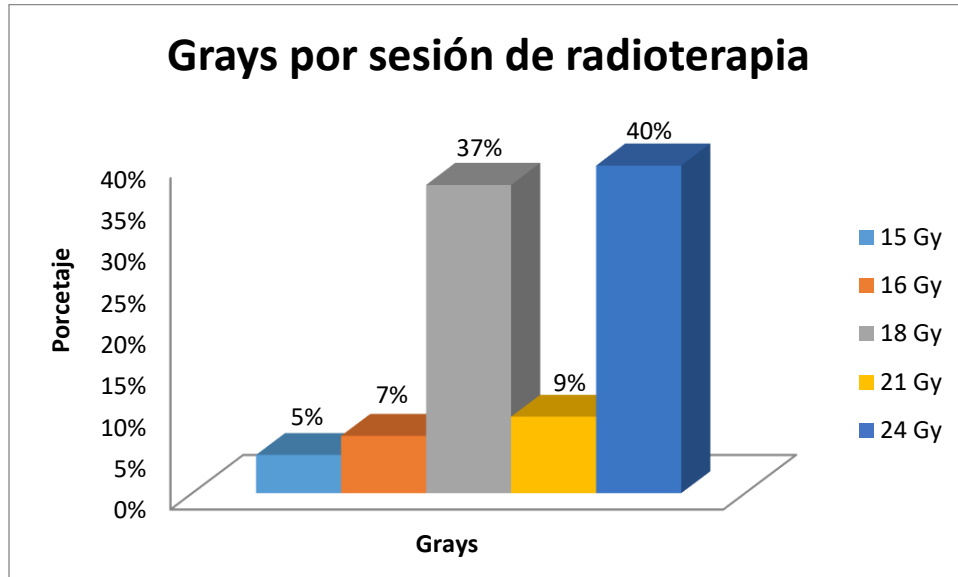


Figura 3

El número de lesiones metastásicas en sistema nervioso central fue en promedio 1.71 con un rango de (1-3) (DE 1.51) siendo una lesión el 69.77 %, dos lesiones 16.28 %, tres lesiones 13.95 %, (Figura 4).

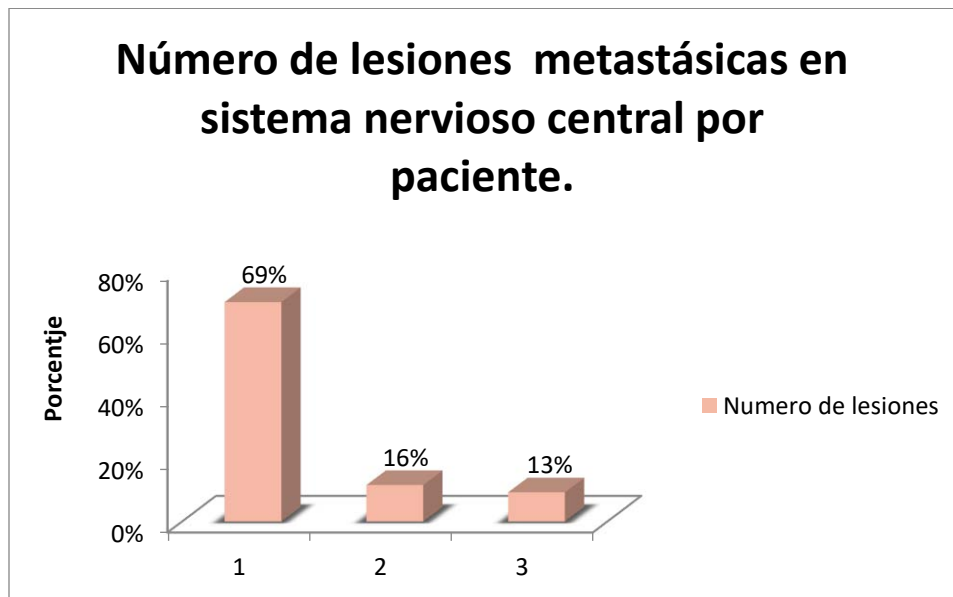


Figura 4

Seguimiento

El seguimiento que se dio a los pacientes fue la primera vez a los 3 meses de terminar el tratamiento con radioterapia y después cada 6 meses donde se obtuvieron un promedio de 7.05 meses con un rango de (3-12) (DE 2.35). La respuesta de la enfermedad durante el seguimiento de los pacientes a los 6 meses en esta unidad, se evaluó por criterios RECIST. Dando como resultado un 81% de control local representado por: Respuesta parcial 46.00 %, estatismo 24.00% y respuesta completa 9.00 %, progresión del 19% (Figura 5).

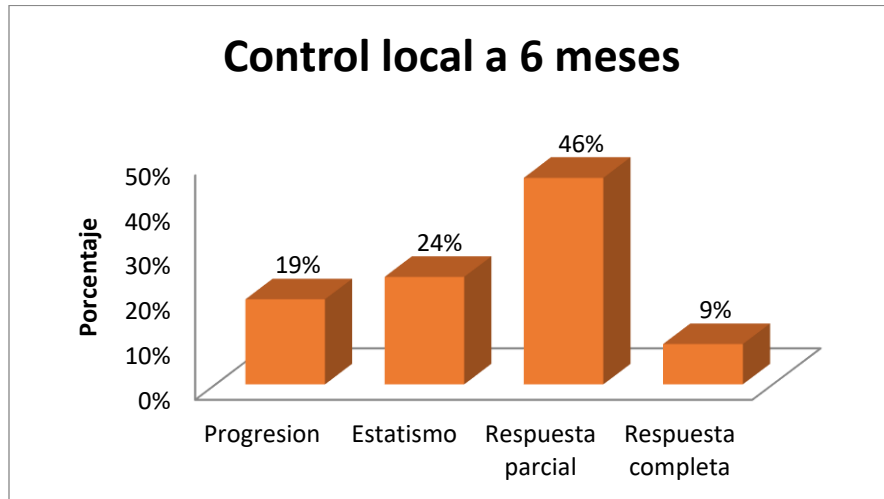


Figura 5

La respuesta de la enfermedad a los 12 meses con 35 pacientes (8 fallecieron) por criterios RECIST el control local fue del 72%. Fue de progresión 28.54 %, respuesta parcial 43.20 %, estatismo 22.27% y respuesta completa 6.97% (Figura 6).

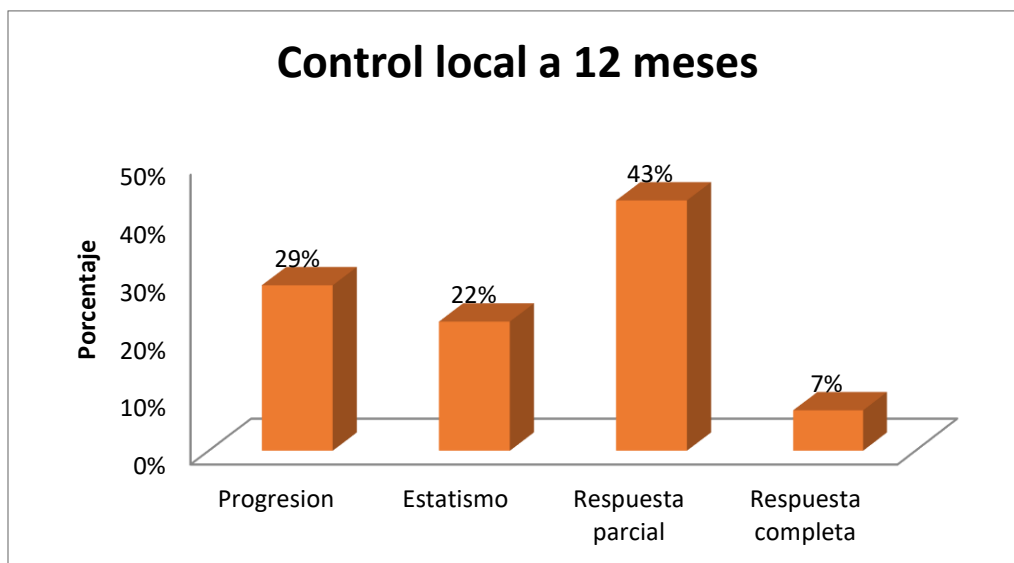


Figura 6

La sobrevida libre de recurrencia a los 6 meses fue de 35 pacientes representando el 81% de la población. De los 8 pacientes progresaron (19%) 5 tuvieron falla sistémica y fallecieron; los otros 3 pacientes presentaron falla marginal (aumento de tamaño en la lesión tratada) más falla cerebral (es decir las nuevas lesiones se encontraban fuera del tratamiento previo con radiocirugía) todos fueron rescatados con Radioterapia a holocraneo dosis de 30 Gy en 10 Fx. De estos pacientes su sobrevida fue menor a 3 meses. (Figura 7).

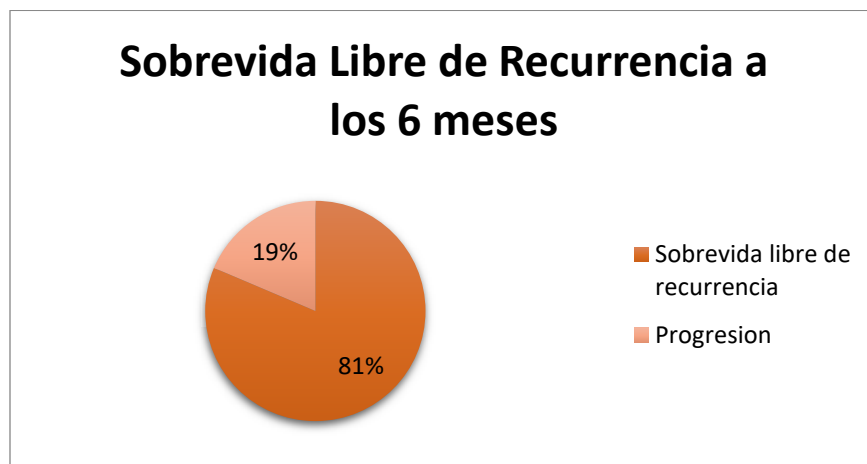


Figura 7

LA SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA EN MESES FUE DE 7.5 MESES

La sobrevida libre de recurrencia a los 12 meses fue de 71.42 % este porcentaje se evaluó en los 35 pacientes vivos después de 6 meses. 25 permanecieron vivos y con control cerebral los otros 10 pacientes tuvieron progresión a nivel de SNC: 2 pacientes con fallas marginales y 8 con falla cerebral. (Figura 8).

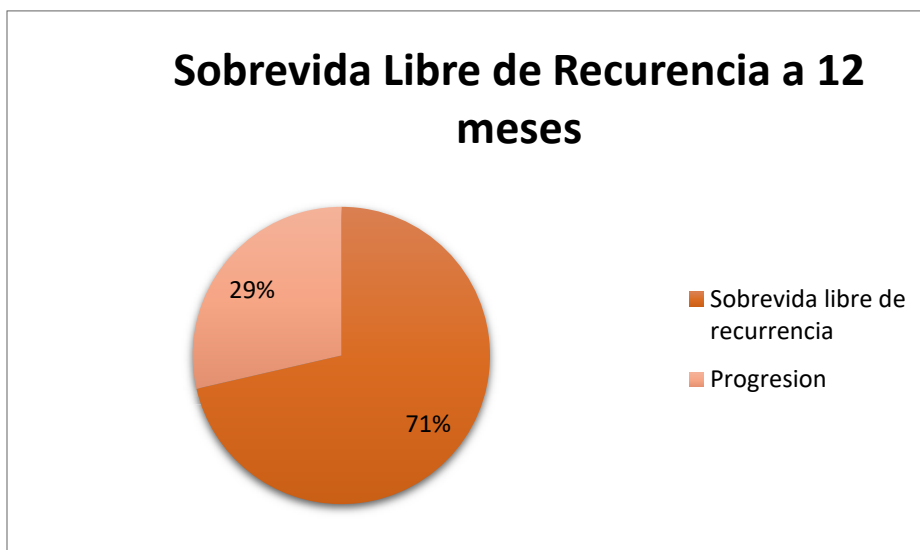
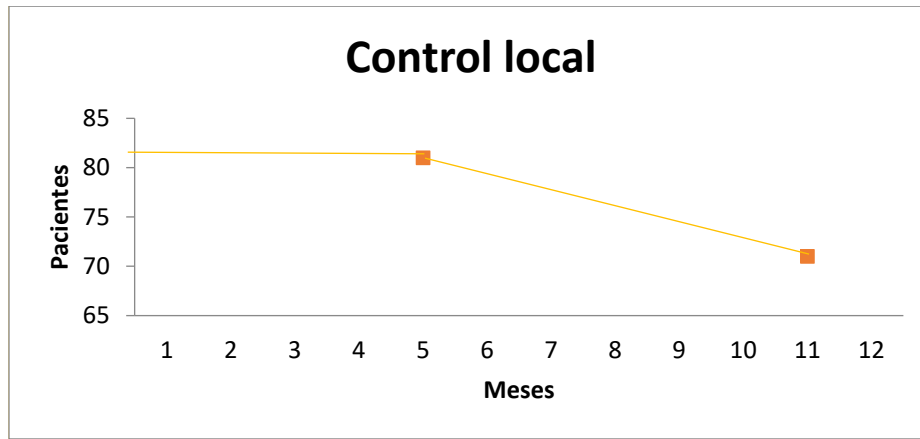
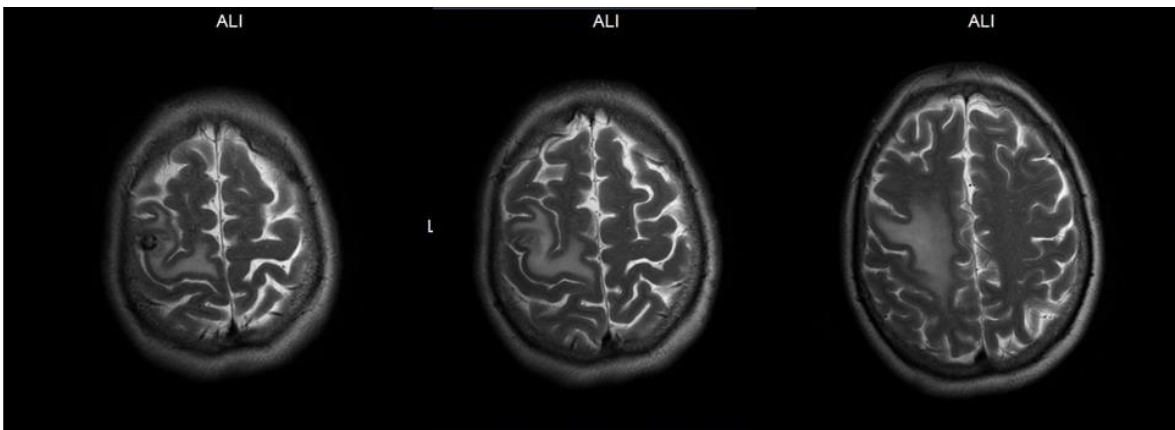


Figura 8

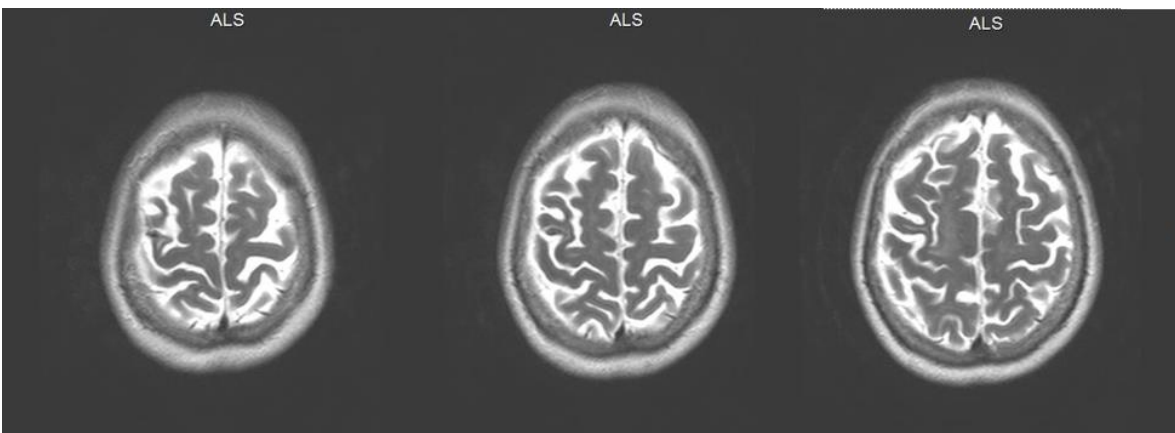
ANALISIS DEL CONTROL LOCAL



MUJER DE 43 AÑOS CA DE OVARIO TRATADA CON DOSIS DE 16 GY EN 1 FX



MUJER DE 43 AÑOS DE EDAD CA DE OVARIO 36 MESES POSTERIOR AL TRATAMIENTO



ANALISIS DE MORTALIDAD A LOS 12 MESES

La mortalidad a los 12 meses se determinó por medio de una curva de Kaplan Meier por medio del programa estadístico SPSS (Figura 9).

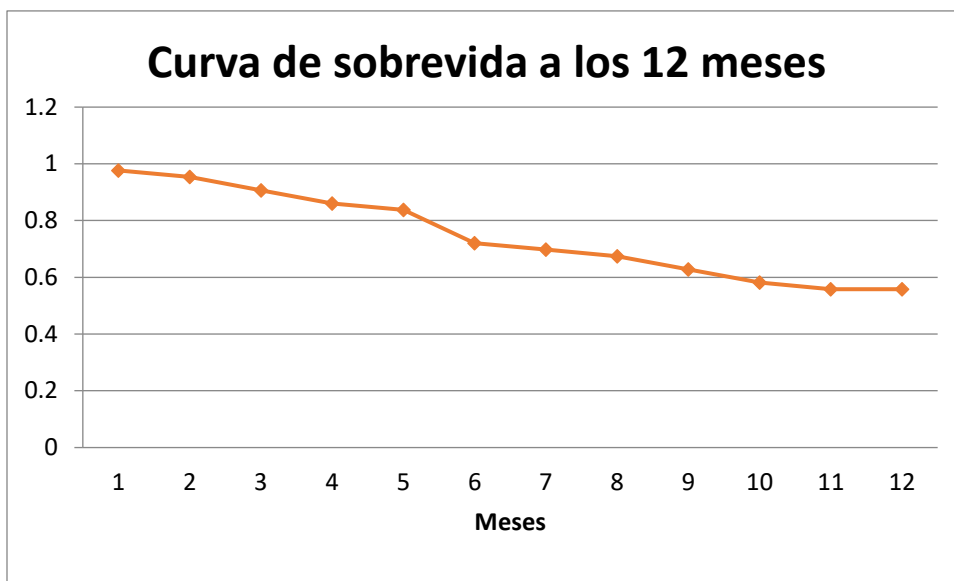


Figura 9

LA SOBREVIDA GLOBAL EN MESES FUE DE 11.3 MESES

Se determinó a los 12 meses la causa de muerte de los 10 pacientes, siendo catalogadas como falla sistémica en un 47% y falla local en un 53 % (Figura 10).

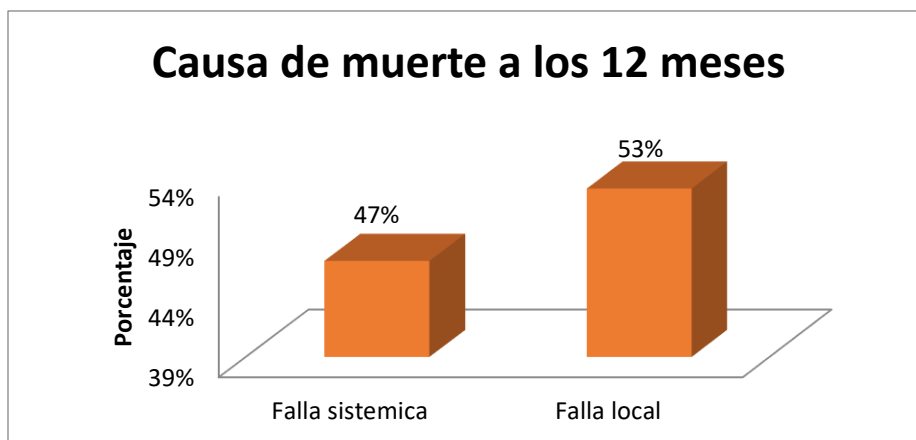


Figura 10

Los sitios de falla local los 12 meses en los 10 pacientes con recurrencia a nivel de SNC fueron: falla marginal en un 20 % y falla cerebral 80% (Figura 11). De estos 10 pacientes los 2 pacientes que tuvieron falla marginal recibieron rescate con RT a holocráneo 30 Gy en 10Fx. De los 8 pacientes con falla cerebral (fuera del sitio de irradiación previa 4 fueron rescatados con dosis de SRS con promedio de dosis de 18 a 24 Gy.

Las histologías en estos 4 pacientes fueron Mama, próstata, mama y pulmón y el rescate fue a los 8, 10, 9, y 11 meses respectivamente después del primer tratamiento con respuesta al rescate.

Los otros 4 pacientes recibieron RT a holocraneo por múltiples lesiones, el rescate fue a los 11 meses de haber recibido el tratamiento con SRS.

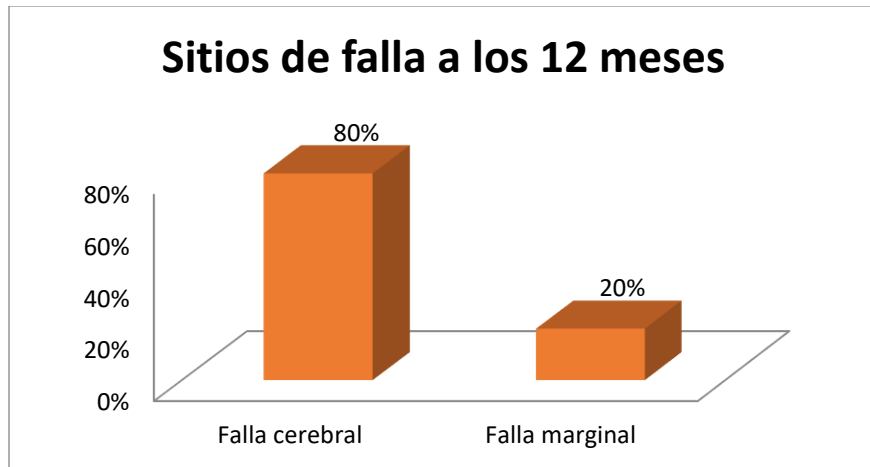


Figura 11

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se evaluó la presencia de edema y radionecrosis mediante RM en los 43 pacientes a los 6 meses siendo un 56% con presencia de edema y para radionecrosis un 18%. (Figura 12).

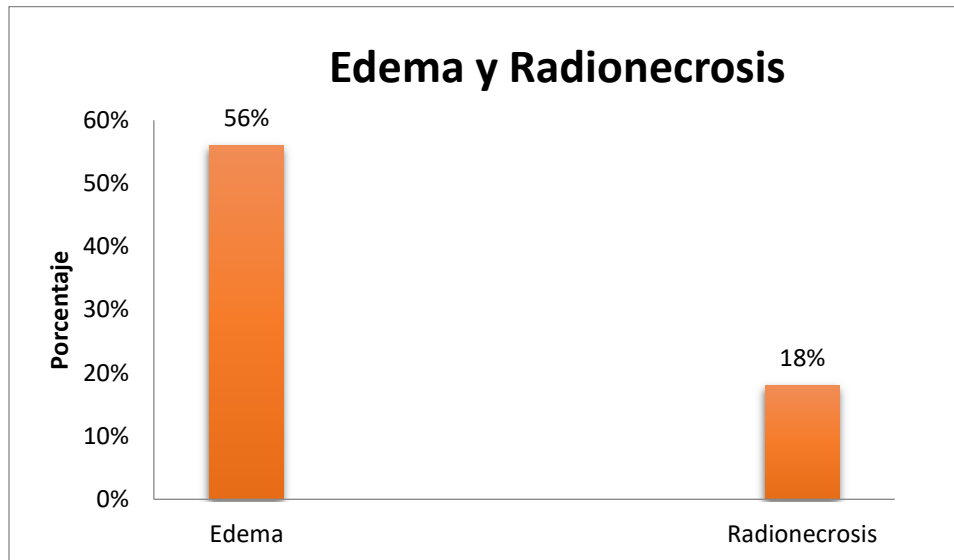


Figura 12

DISCUSIÓN

El papel de la radiocirugía robótica en los últimos años en el manejo de la enfermedad oligometastásica cerebral ha mostrado un beneficio en el control local, sobrevida libre de recurrencia y en algunos estudios incluso con un discreto incremento en la sobrevida global respecto a tratamientos con técnicas 2D y 3D. Por lo cual se revisan los resultados obtenidos en pacientes del H. de Oncología con diagnóstico de metástasis cerebrales con calificación de 1 en escala de RPA (enfermedad primaria controlada, estado funcional mayor al 70% en escala de Karnofsky y de 1 – 3 lesiones metastásicas).

Dentro de nuestros resultados con un total de 43 pacientes con metástasis en sistema nervioso central, se documentó que el principal tipo histológico fue cáncer de mama en un 55.81 %, después cáncer renal y cáncer de pulmón ambos con un 11.62 %.

El número de fracciones a las que se sometieron los pacientes fue en promedio 1.71 sesiones, con un rango de 1 a 5 sesiones de radioterapia con la plataforma CyberKnife.

La dosis administrada fue en promedio de 21.22 Gy con un rango de 15 a 24 Gy. El seguimiento se realizó con Resonancia magnética contrastada con gadolinio, la primera vez a los 3 meses de haber terminado el tratamiento con radioterapia, posteriormente fue cada 6 meses con un promedio de seguimiento de 7.05 meses con un rango de 3 a 12 meses.

La respuesta a la enfermedad el cual es el objetivo principal del estudio fue determinado por los criterios RECIST donde se documentó a los 6 meses que en la mayoría de los pacientes se obtuvo una respuesta parcial con un 46 %, estatismo en un 24% progresión en el 19 % de los pacientes y respuesta completa en 9% con estos resultados se obtiene un 81% de respuesta al tratamiento para efectos de control local de las metástasis cerebrales. Similar al reportado en la literatura mundial en el estudio EORTC 22952 se estudió la posibilidad de dejar como manejo único la resección de las lesiones o tratamiento con SRS. Y obviar el incremento con RT a Holocraneo en este estudio no se encontró diferencia en la sobrevida global en aquellos pacientes tratados sólo con SRS.

TABLA COMPARATIVA					
RADIOCIRUGIA H. ONCOLOGIA CMN S XXI			EORTC 22952 - 260001 BRAZO SRS SOLA		
NO. PACIENTES	43				90
MEDIANA DE EDAD	53.9				61
ECOG					
	0	3			15
	1	30			65
	2	10			10
LOCALIZACION					
SUPRATENTORIAL	53				73
INFRATENTORIAL	9				17
RANGO DE DOSIS	15 - 24 Gy				14 - 25 Gy
FALLA CEREBRAL	80%				61%
FALLA MARGINAL	20%				39%
CONTROL LOCAL	81% (6 MESES)				62.5% (6 MESES)
S.L.R.	7.5 MESES				3.9 MESES
SOBREVIDA GLOBAL	11.3 MESES				10.9 MESES
EDEMA	56%				N.V
RADIONECROSIS	18%				N.V.

TABLA 2

En el seguimiento a 12 meses se evaluó el control local sólo en 35 pacientes ya que 8 fallecieron por progresión de la enfermedad.

A los 12 meses se encontró un 29 % de progresión la respuesta parcial se observó en 43% de los pacientes, 22% con estatismo y respuesta completa en el 7%.

La progresión evaluada en estos 12 meses arrojó como resultados 7 pacientes con progresión sistémica, 2 pacientes con falla marginal y 8 más con falla cerebral. La terapia de rescate se especificó previamente.

Respecto a la sobrevida libre de recurrencia el promedio fue de 7.5 meses posterior a la administración del tratamiento con radiocirugía, comparando con el estudio de la EORTC 22952 fue superior ya que en este estudio fue solo del 3.9 meses

Dentro de las recurrencias a SNC llama la atención el subgrupo conformado por los 3 pacientes que progresaron antes de los 6 meses que tuvieron falla cerebral y falla marginal más los 2 pacientes que progresaron después de los 6 meses con aumento del volumen de la lesión tratada (falla marginal).

En estos 5 pacientes se observó que a pesar de la terapia de rescate con holocraneo la sobrevida no superó los 3 meses después de la terapia con rescate. Por tanto se puede deducir que son pacientes de mal pronóstico no rescatables. Identificando las siguientes características: 4 de estos pacientes tenían como tumor primario cáncer de pulmón y 1 ca renal. El promedio de edad fue de 54.2 años. el promedio de lesiones fue de 2.2 lesiones por paciente. El promedio de dosis fue de 21.8 Gy el rango fue de 18 – 24 Gy. El tamaño promedio fue de 3.14 cm lineales todos compartían un diámetro mayor de más de 3 cm.

Paciente	Histología	No de Lesiones	No de Fx.	Dosis x lesión	Promedio Tamaño
1	Pulmón	1	1	24	2.8
2	Pulmón	3	5	18, 24, 18	3.7
3	Pulmón	3	2	18, 18, 24	3.1
4	Renal	3	3	18, 21, 24	3.2
5	Pulmón	2	3	24, 21	2.9

Respecto a los efectos secundarios con esta modalidad la presencia de edema se observó en 56% de los pacientes tratados con esta modalidad requiriendo la administración de esteroides para alivio de los síntomas principalmente cefalea y mareo. La radionecrosis se presentó en el 18 % de los pacientes estudiados.

Con estos resultados se concluye que la radiocirugía con plataforma de Cyberknife como modalidad única de tratamiento para los pacientes con enfermedad oligometastásica cerebral (clasificación RPA I) es efectiva en términos de control local y sobrevida, demostrando que es una alternativa segura y eficaz para el manejo de la enfermedad oligometastásica cerebral, con un porcentaje aceptable de efectos secundarios mismos que revirtieron con manejo ambulatorio.

CONCLUSIONES:

El tratamiento con radiocirugía con plataforma de Cyberknife en pacientes con metástasis cerebrales con RPA I es un tratamiento seguro y eficaz en términos de control local logrando a los 6 meses 81 % de control local representado por respuesta completa, respuesta parcial o estatismo en los pacientes estudiados.

Siendo superior en un 20% al control local otorgado por la RT a holocraneo como única modalidad.

El 19 % restante progreso a nivel local o sistémico y se pueden catalogar dentro de un subgrupo de pacientes con mal pronóstico ya que no respondieron a la terapia de rescate. Con sobrevida menor a 3 meses post rescate.

La falla cerebral a los 12 meses es del 28% pero de estos el 50% se pudo rescatar con SRS y el otro 50% con holocraneo el criterio para la elección de la terapia de rescate fue el número de lesiones. Éstos pacientes permanecieron vivos hasta los 12 meses del seguimiento.

Control local a 6 meses del 81%

Control local a los 12 meses del 72%.

Con una sobrevida libre de recurrencia de 7.5 meses

La sobrevida global en este estudio fue de 11.3 meses.

ANEXOS:

CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

México, Distrito Federal a _____ de _____ del 2016

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ N.S.S. _____ IMSS _____

Por medio del presente manifiesto se me explicaron a mi entera satisfacción los diagnósticos, el pronóstico, las alternativas de tratamiento y sus posibles complicaciones de la aplicación de procedimiento de RADIOTERAPIA con equipo Cyberknife al cual seré sometido.

1.- Expreso que se me ha explicado mi estado general ante la enfermedad. Se me ha explicado ampliamente sobre los procedimientos de radioterapia que se me pudieran otorgar para atención de mi padecimiento, así como los beneficios a inconvenientes que pudieran tener los mismos, de igual forma las posibles alternativas y las probabilidades de éxitos de los mismos, los posibles problemas que se pudieran suscitar con mi recuperación post radioterapia y las posibles consecuencias de no someterme al tratamiento propuesto.

2.- Ante la información proporcionada en forma completa sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico correspondientes a mi padecimiento, enfermedad o estado actual, mediante el presente expreso mi **CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTÁNEO Y SIN PRESION ALGUNA**, para que se realicen los procedimientos de radioterapia requeridos para el restablecimiento de mi salud en este hospital.

Así mismo **ACEPTO Y AUTORIZO** se me atiendan las contingencias y emergencias derivadas de la atención de radioterapia que pudieran presentarse **lo anterior con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM – 168- SSA 1 – 1998 del Expediente clínico** teniendo el suscrito en cualquier momento la libertad de **REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO** y de rehusar el tratamiento y/o solicitar alta voluntaria por así convenir a mis intereses, liberando al tomar esta determinación de cualquier tipo de responsabilidad médico – legal, a las autoridades y personal respectivo de este hospital.

3.- Que nombro a _____ (familiar, tutor o representante legal) como mi representante para la toma de decisiones en relación a mi padecimiento, enfermedad o estado actual que sobre mi persona puedan requerirse, si por alguna circunstancia me veo incapacitado al efecto sea de modo temporal o permanente.

4.- Para el caso de que el paciente o usuario, este imposibilitado para suscribir este documento, el familiar, tutor o representante legal manifiesta haber sido informado a todos y cada uno de los puntos anteriores, los cuales hace suyos a nombre del paciente o usuario, ACEPTANDOLOS en todos sus términos para los efectos legales correspondientes al estampar su firma.

5.- Entiendo que me han explicado los posibles efectos secundarios de la RADIOTERAPIA de acuerdo a la región donde se aplicara este procedimiento; se me ha hecho saber que pueden variar de intensidad por factores propios a mi persona y que dentro de estos los cinco más importantes son:

A _____

B _____

C _____

D _____

E _____

Además, se me explico los síntomas propios de estos efectos secundarios que pueden ser agudos y crónicos y que se valorará en su momento el tratamiento adecuado.

6.- Expreso también que se me explico ampliamente y a mi entera satisfacción, que el tratamiento de RADIOTERAPIA al cual me voy a someter es un tratamiento novedoso en este país, pero probado y validado a nivel mundial y por tanto mi aceptación en este tratamiento es completamente voluntaria.

Nombre y firma del paciente: _____

Quien se identifica con:

Nombre y firma del médico tratante:

Nombre y firma del familiar responsable:

Nombre y firma del testigo:

Nombre y firma del testigo

Quien se identifica con:

Quien se identifica con:

ANEXO

TABLA DE TOXICIDAD DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL – RTOG

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

BIBLIOGRAFÍA

- 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 – 88.
- 3 Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2003. Mortalidad Registro Histopatológico de neoplasias malignas 2013.
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 pacientes with brain metastases: a multiinstitutional 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: 100-09.
- 10 Kamp MA, Dibué m, Niemann L. et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain metastases in eloquent brain áreas. *Acta Neurochir* 2012; 154: 1981-1986.
- 11 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *The New England Journal of Medicine* Feb 1990; 322: 494 – 99.

- 12 Ly DO, Pezner R, Radany E et al. Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009; 73: 486 – 491.
13. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1665-72.
- 14 Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant Whole – Brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952 – 26001 study. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 134 – 141.
- 15 Radiosurgery Practice Guideline Initiative Stereotactic Radiosurgery for patients with metastatic Brain Tumours. IRSA 2008; pp 1- 24.
- 16 Pirzkall A, Debus J, Lohr F et al. Radiosurgery alone or in combination with whole – brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3563 -69.
- 17 Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. 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.
- 18 Lippitz B, Linqvist C et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40: 48 – 59.
- 19 Hawighorst H et al. Serial MR imaging of intracranial metastases after radiosurgery. *Magnetic Resonance Imaging* 1997; 15: pp1121 -32
- 20 Weybright P, Sundgren PC, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR* 2005; 185:1471-76
- 21 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.

22 Dequesada IM, Quisling RG, Yachis A, et al. Can estándar magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic – pathological study. *Neurosurgery*. 2008; 63:898-904.

23 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.

24 Majhail NS, Chandler S, Metha VS et al. Factors influencing early complications following gamma knife radiosurgery. A prospective study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 76: 36 – 46.

25 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.

26 Lawrence YR et al. Radiation dose – volumen effects in the brain. *Int. J radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: pp20 – 27.

27 Kano H et al. T1/T2 Matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2010; 66:3 pp 486 -492.

28 Hawighorst H et al. Serial MR imaging of intracranial metastases after radiosurgery. *Magnetic Resonance Imaging* 1997; 15:10, pp 1121-32.

29 Patel et al. A Comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases.

30 Chiang CS et al. Delayed molecular responses to brain irradiation. *Int Radiat Biol* 1997; 72: 45 – 53.

31 Sharp CD et al Gamma Knife irradiation increases cerebral endothelial expression of intercellular adhesion molecule 1 and E selectin. *Neurosurgery* 2003; 53: 154 – 161.