

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACION



**SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS CEREBRAL
TRATADOS CON RADIOTERAPIA TOTAL DE CEREBRO 3D EN EL
ACELERADOR LINEAL DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS 2016-2017.**

**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOTERAPIA**

PRESENTADO POR RUBEN EDUARDO CABRERA ALVAREZ.

ASESOR:

**DR. JULIO CARLOS ROJAS LANDECHO, JEFE DEL SERVICIO DE
RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

LIMA-PERU 2021

ÍNDICE

PORTADA

ÍNDICE

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.1 Descripción de la situación problemática	2
1.2 Formulación del problema	6
1.3 Objetivos de la investigación	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	7
1.4 Justificación de la investigación	7
1.4.1. Importancia del estudio	7
1.4.2. Viabilidad del estudio	8
1.5 Limitaciones del estudio	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	9
2.1 Antecedentes de la investigación	9
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos	18
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	20
3.1 Diseño metodológico: Tipo y diseño del estudio	20
3.1.1 Cumplimiento de Objetivos	21
3.2 Población y Muestra	21
3.3 operacionalización de las variables	22
3.4.1 Técnicas de recolección de datos	24
3.4.2 Descripción de los instrumentos	24
3.5 Técnicas de procesamiento de información	25
3.6 Aspectos Éticos	25
CAPITULO IV	26
RECURSOS Y CRONOGRAMA	25
CAPITULO V	28
FUENTES DE INFORMACION	28
CAPITULO VI	31
ANEXOS	31

CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

La enfermedad del cáncer es una patología de alto coste social tanto personal como económico constituyendo un serio problema de salud pública en casi todos los países y la segunda causa de muerte a nivel mundial y más aún en países en vías de desarrollo como el nuestro ya que según Globocan para el 2021 en el Perú se estima 70 640 casos nuevos. La OMS (Organización mundial de la salud) ha estimado que en el año 2030 más de 21 000 000 de personas desarrollarán la enfermedad y de estas más de 13 000 000 de personas fallecerán, es por esto la necesidad de desarrollar esfuerzos para tratar al cáncer con un enfoque integral aplicando técnicas de prevención diagnóstico y tratamiento con los últimos avances tecnológicos disponibles. ¹⁻¹

El día mundial de lucha contra el cáncer debería ser aprovechado por todos los medios de comunicación y establecimientos de salud a nivel nacional para poder sensibilizar a nuestra población sobre la problemática del cáncer en nuestro país mediante la prevención primaria evitando los factores exógenos relacionados con el cáncer como el virus del papiloma humano (VPH) y el helicobacter pylori que están relacionados con el cáncer de cuello uterino y cáncer de estómago respectivamente, así mismo juegan un papel importante las vacunas sobre todo las que están relacionadas al cáncer de cérvix en nuestro país contamos con las vacunas tetravalentes y bivalente. En cuanto a la prevención secundaria la cual está encaminada a disminuir la prevalencia, mejorar el pronóstico y por ende disminuir la mortalidad mediante la detección temprana las cuales son diferentes pruebas de detección para los diversas neoplasias malignas como la utilización de mamografías para descarte de neoplasia de mama con una sensibilidad del 63 % en mamas muy densas, 87 % en tejido mamario con bastante tejido adiposo, la especificidad esta alrededor de 87 % y el 99 %, el cáncer colorrectal se puede detectar mediante colonoscopia o un test de sangre oculta en heces así como la eliminación o extirpación quirúrgica de los pólipos encontrados mediante colonoscopia los cuales se consideran como pre malignos para cáncer de colon. Así mismo las pruebas de citología cervical como el papanicolaou que tiene una sensibilidad baja a moderada (44-78 %) y una alta especificidad (91-96 %) y el

cáncer de próstata que puede ser detectado con pruebas combinadas con el tacto rectal y el antígeno prostático (PSA) con una sensibilidad de hasta 93,2 %.¹⁻²

Las metástasis cerebrales aparecen entre 3 a 10 veces mas que todas las neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central y es la primera complicación neurológica que puede aparecer en el paciente con cáncer pudiendo llegar este porcentaje hasta en el 30 % de los pacientes con un tumor extracraneal. En estados unidos de América se reportan hasta 170 000 nuevos casos por año. En Perú no se cuenta con datos actualizados existiendo un registro de cáncer de lima metropolitana durante el periodo 2010 a 2012 donde los tumores de encéfalo de forma general era de 951 varones y 1109 mujeres y con prevalencia del cáncer de pulmón en primer lugar y el de mama como segundo cáncer en producir metástasis cerebral, esto no difiere mucho de la bibliografía a nivel mundial que sitúa al cáncer de pulmón, mama, melanoma como responsables de hasta un 75 % de todas las metástasis cerebrales.¹⁻³

En la actualidad se reporta un aumento de sobrevida en pacientes con metástasis cerebrales donde existe un diagnóstico oportuno con RMN (resonancia magnética nuclear), y además a la tecnología disponible sobre todo en el área de radioterapia el cual además de tratar las metástasis cerebrales puede identificar otras metástasis extracraneales sincrónicas logrando una sobrevida de hasta 02 años , sin embargo en América latina y sobre todo en nuestro país no todos los centros hospitalarios cuentan con Resonancia magnética nuclear y en muchas ocasiones hospitales de provincia no cuentan ni siquiera con Tomografía y mucho menos con equipos de radioterapia como el caso de Cusco, Apurímac, Madre de Dios, etc. Lo cual imposibilita un diagnóstico oportuno y control de enfermedad por lo muchas veces la sobrevida es poca.¹⁻⁴

Para objetivar el pronóstico de la enfermedad después del diagnóstico se tiene que valorar las siguientes situaciones: Que el paciente presente adecuado estado general al inicio del tratamiento, ausencia de metástasis en otras localizaciones, tiempo mayor de un año hasta la aparición de metástasis además de la histología del tumor primario ya que, en algunas metástasis de origen germinal por ser más radiosensibles frente a la metástasis por melanoma, riñón, colon etc., la radioterapia puede ser curativa.¹⁻⁵

Las regiones del cerebro más afectadas por metástasis cerebrales son los hemisferios (80 %), el cerebelo (15 %), y el tronco encefálico (5 %). Con mayor frecuencia se encuentra metástasis múltiples que una sola metástasis. Debido a la agresividad y sintomatología asociada que presentan estas metástasis cerebrales deben ser tratados con suma urgencia en todos los casos por lo que se cataloga como emergencia radioterapéutica.¹⁻⁶

Las metástasis cerebrales son una complicación relativamente frecuente y severa de la enfermedad avanzada. Por lo que se debe iniciar con el tratamiento médico mientras se coordina el tratamiento con radioterapia por lo que se inicia con corticoides como dexametasona y prednisona y una adecuada protección gástrica ya que mucha de la sintomatología inicial se producen y responden a esta medicación dentro de las primeras 48 horas, posterior a esto se deberá evaluar inmediatamente la necesidad de tratamiento urgente teniendo en cuenta si es una sola metástasis podría ir a tratamiento quirúrgico caso contrario se optara por la radioterapia.¹⁻⁷

En ocasiones se ha visto que la muerte por metástasis cerebral suele ser menos traumática que la que se produce por la propia enfermedad primaria la cual cursa con dolor oncológico, caquexia, disnea y otras comorbilidades asociadas sin embargo la sobrevida media estimada según la literatura internacional solo con esteroides es de apenas dos meses aproximadamente siendo la regresión rápida del edema cerebral el primer paso que se debe realizar y esto se puede lograr con corticoesteroides intravenosos. La dosis optima se desconoce, pero en la práctica general se administra una carga de dosis de dexametasona entre 8 a 32 mg seguida de medicación oral de 4 mg cuatro veces al día utilizando también muchas veces tratamiento anticonvulsivante y anticoagulante y en segundo lugar se utilizará también la terapia contra el propio tumor primario ya sea con quimioterapia, agentes biológicos, cirugía y radioterapia siendo esta ultima el tratamiento de elección para metástasis cerebrales.¹⁻⁸

La irradiación se aplica con la intención de ayudar a mejorar la función neurológica y en algunos pacientes como ocurre con la cirugía, poder aumentar la sobrevida. La radioterapia 3D total de cerebro se realiza a través de los campos laterales que

abarca casi todo el volumen craneal. Por lo general se aplican 10 sesiones de 300 cGy o también de 5 sesiones de 400 cGy. No se ha evidenciado que dosis mayores o más fraccionamientos hayan resultado beneficiosos para el paciente por el contrario ha habido aumento de complicaciones cognitivas. Se debe tener en cuenta la toxicidad neurológica que se puede presentar a mediano y largo plazo a la hora de administrar la dosis de radiación y el tipo de fraccionamiento. Con el esquema habitual se ha observado mejoría de los síntomas neurológicos en la mayoría de los pacientes en un rango del 70 % al 90 % y la sobrevida media que se alcanza es entre los 3 a 5 meses. Durante la irradiación a cerebro total es aconsejable mantener el tratamiento esteroideo, ya que se puede producir aumento de edema cerebral.¹⁻⁹

La cirugía en lesiones metastásicas puede ser una alternativa a considerar en pacientes con buen estado general, en tumor primario controlado y menos de cuatro lesiones metastásicas cerebrales. Al disminuir el edema cerebral, se observa una mejora en los síntomas neurológicos y, por tanto, mejora la calidad de vida del paciente, pudiendo incluso prolongarse la vida del paciente (los últimos estudios han demostrado aumento de la sobrevida de hasta 14 meses). Si se añade irradiación postoperatoria, se consigue disminuir las recidivas tumorales.¹⁻¹⁰

Las metástasis cerebrales únicas merecen especial consideración. Su incidencia es muy baja y con cualquier técnica utilizada la sobrevida media que alcanzan es aproximadamente de 11 meses, por lo que el tipo de técnica y de tratamiento usado se decidirá en función de los equipos y servicios disponibles en las instituciones y también de la voluntad del paciente, el cual debe ser informado detalladamente de los efectos secundarios de cada una. La decisión de elegir entre cirugía, radioterapia convencional, radiocirugía y braquiterapia intersticial se toma en función del número y tamaño de la lesión, así como de la localización de la misma. Al recomendar un tratamiento con radioterapia se debe de estudiar el modo de limitar a lo más imprescindible los traslados y movilizaciones que podrían provocar malestar en pacientes con cáncer avanzado y dolor óseo no controlado en los que en estos pacientes se debería de considerar la irradiación con dosis única o fraccionamientos más cortos mientras dure la irradiación.²⁻¹

La radiocirugía viene hacer un tratamiento muy utilizado en la actualidad. En la cual consiste en brindar altas dosis de radiación en fracciones muy cortas y viene hacer la técnica de elección en metástasis localizadas en la zona central cerebral de difícil acceso quirúrgico. Se utiliza por lo general en pacientes que presentan buen estado general, con menos de 3-4 metástasis observadas en la resonancia magnética con contraste, aunque puede realizarse en mayor número de metástasis con Cyberknife, y si estas son menores de 35 mm y están separadas suficientemente del quiasma óptico. En algunas situaciones se utiliza como una sobredosificación sobre las lesiones metastásicas irradiadas previamente con radioterapia a cerebro total sin embargo se ha visto que esto aumenta la toxicidad neurológica. La dosis administrada en varios estudios y centros médicos varía entre de 13 a 16 Gy (se puede llegar a 20 Gy con radiocirugía exclusivamente), pero la respuesta alcanzada es similar en todas, aproximadamente el 90 %. La radioterapia de cerebro total (WBRT en inglés) es el tratamiento de elección para muchos pacientes debido a la alta incidencia de múltiples sitios metastásicos o tumor primario no controlado. Las complicaciones del tratamiento incluyen alopecia, transitoria. Empeoramiento de los síntomas neurológicos, y otitis. Uso continuo de corticosteroides durante la WBRT puede limitar la incidencia de la mayoría de los efectos secundarios. Efectos secundarios a largo plazo, como pérdida de memoria, la demencia y la disminución de la concentración son posibles en los sobrevivientes. Pero no se espera que aparezcan en la mayoría de los pacientes debido a su corta sobrevida. ²⁻²

1.2 Formulación del problema:

¿Cuál es la sobrevida en pacientes con metástasis cerebral tratados con radioterapia total de cerebro 3D en el acelerador lineal del hospital Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD durante el periodo 2016-2017?

1.3 objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general:

Describir la sobrevida global en los pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales y que fueron tratados con radioterapia externa total de cerebro 3D en el

acelerador lineal del hospital Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD durante el periodo 2016-2107.

1.3.2 Objetivos específicos:

1. Valorar el tiempo de sobrevida de los pacientes con metástasis cerebral tratados con radioterapia a cerebro total con técnica de 03 dimensiones (3D) en relación con los reportes de la literatura mundial.
2. Determinar si el tipo histológico del tumor primario influye en la sobrevida y la respuesta a la radioterapia de cerebro total 3D.
3. Determinar si la presencia de una sola metástasis en comparación a lesiones metastásicas múltiples influye en la sobrevida y respuesta al tratamiento de cerebro total 3D.
4. Valorar si la permanencia de metástasis extracraneales influye en la sobrevida frente a la ausencia de metástasis extracraneales.
5. Valorar si la respuesta a la radioterapia de cerebro total 3D es mejor en pacientes con metástasis cerebrales que presentan enfermedad primaria controlada frente a las que tienen enfermedad primaria no controlada.
6. Determinar si el índice Karnofsky al momento del diagnóstico influye en la sobrevida de los pacientes.
7. Evaluar la calidad de vida (QOL) de los pacientes luego de recibir radioterapia a cerebro total 3D.
8. Evaluar la neurotoxicidad en pacientes que reciben radioterapia a cerebro total 3D con el esquema 30 Gy en 10 fracción.

1.4 Justificación De La Investigación

1.4.1. Importancia de la investigación:

Debido a que las metástasis cerebrales son las neoplasias que producen las complicaciones neurológicas más comunes y de mayor morbilidad y mortalidad en el mundo y en nuestro medio dado que la mayoría de cánceres que se diagnostican

en nuestro país son en estadios avanzados ya sea por el difícil acceso a hospitales de mayor complejidad e idiosincrasia de las personas para acudir a hacerse un diagnóstico temprano etc., y siendo además las metástasis consideradas como de emergencias. El presente estudio de investigación es importante debido a que no se han realizado estudios similares en nuestro medio, además no se conoce la expectativa y sobrevida luego de recibir la terapia con radiación ionizante con el esquema actual de tratamiento por lo que el siguiente estudio aportara datos sobre la sobrevida del paciente y su pronóstico al recibir la radioterapia de tipo paliativa.

Al realizar este estudio el médico de Radioterapia podrá comparar si el esquema de radioterapia usado se correlacionado con los de la literatura mundial en los que se usa la misma técnica y se podrá comparar además estos resultados obtenidos con aquellas escalas existentes como el de la RTOG (Radiation therapy Oncology Group) el cual planteo un análisis de particionamiento recursivo (RPA) y también el de GPA (Graded Prognostic Assessment) hecho por la misma institución años después.

Hasta el momento no existe en el servicio de radioterapia información sobre si el esquema actual usado de 30 Gy / 10 Fx resulta beneficioso para el paciente y si en verdad dicho esquema logra alargar la vida del paciente sin mermar de manera sentida la calidad y capacidad cognitiva del paciente, por lo que resultara beneficioso conocer estos datos tanto para el medico radioterapeuta como para el paciente.

1.4.2. Viabilidad de la investigación

La realización del presente proyecto de investigación es factible ya que el servicio de radioterapia del hospital Edgardo Rebagliati Martins cuenta con 02 aceleradores lineales, 01 tomógrafo, 02 consolas de contorno, 02 consolas de planificación.

Este es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, en el cual se revisará las historias clínicas, las fichas de tratamiento de radioterapia, los contornos y planificación de tratamientos de pacientes con diagnóstico de metástasis cerebral.

Para el siguiente trabajo se cuenta con el permiso del área de investigación y la oficina de historias clínicas del Hospital Rebagliati para acceder a los archivos de historias clínicas y también del servicio de radioterapia para acceder a las fichas de

tratamiento y las fichas de planificación del servicio. Los recursos financieros y materiales serán asumidos por el equipo investigador.

1.5 Limitaciones del estudio

- Limitación de espacio: Este estudio es solo aplicable a los pacientes que pertenecen a ESSALUD y al Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- Limitación temporal: El estudio es descriptivo prospectivo y longitudinal ya que muchos pacientes fallecieron antes de cumplir los 02 años.
- Los datos que se obtendrán en el presente estudio serán propias al servicio y la institución no pudiendo extrapolar los datos a otras instituciones ya que cada servicio utiliza un equipo y técnica diferente.
- Los datos obtenidos son en base a las fichas de tratamiento de radioterapia, así como de las historias clínicas ya que no existe una base de datos actualizada en el servicio de radioterapia del HNERM y existen fichas e historias clínicas con datos incompletos letra poco legible número de teléfono no actualizado etc.

CAPITULO II. MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials; Este estudio se hizo con la participación de 1200 pacientes en quienes se hizo un seguimiento y todos ellos fueron tratados con esquema convencional de 30 Gy en 10 fracciones y 20 Gy en 04 a 05 fracciones con radioterapia 3D, Utilizando el análisis de particionamiento recursivo (RPA), la mejor sobrevida mediana fue de : 7,1 meses , se observó en pacientes < 65 años con un estado de Karnofsky (KPS) de al menos 70 y un tumor primario controlado con único sitio de metástasis en el cerebro. La peor sobrevida (mediana: 2,3 meses) se observó en pacientes con un KPS menor de 70. Todos los demás pacientes tuvieron diferencias relativamente menores en la sobrevida observada, con una mediana de 4,2 meses. ²⁻³

Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. : En este estudio el cual cuenta con 54 ensayos publicados y en el

que participaron 11898 participantes, se llegó a la conclusión que fraccionamientos de dosis biológicas más altas con radioterapia convencional no producen un mayor beneficio para la sobrevida en general así como en la función neurológica y demás sintomatología en comparación a las dosis de 3000 cGy en 10 fracciones o de 2000 cGy en 04 o 05 fracciones, sin embargo se pudo constatar que dosis biológicas más bajas tanto la sobrevida y la función neurológica fueron mucho menores que en el fraccionamiento estándar y también se vio que la adición de radioterapia de cerebro total con la Radiocirugía produjo un mejor control de las metástasis cerebrales y la baja aparición de nuevas lesiones cerebrales pero también se observó un peor deterioro cognitivo, quedando como interrogante si el uso de otros radio sensibilizadores como quimioterapia o agentes inmunológicos junto con la radioterapia a cerebro total tendrá un mejor control de las metástasis cerebrales y si habrá una mejora en el deterioro cognitivo ²⁻⁴

Relationship between WBRT total dose, intracranial tumor control, and overall survival in NSCLC patients with brain metastases; En este estudio se trató 595 pacientes con una edad media de 59 años siendo en su mayoría mujeres casi el 44 %, con un tiempo de sobrevida global de 9,3 7 8,9 meses, los pacientes que no recibieron ningún esquema de tratamiento paliativo de radioterapia de cerebro total fueron de 5 a 7 meses aproximadamente. Se ha concluido que la dosis de radioterapia a cerebro total con dosis de 30 Gy o mayores se asocia invariablemente con un mejor control de tumor intracraneal por metástasis cerebral mejorando la sobrevida en pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de pulmón de células no pequeñas. ²⁻⁵

Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer lugar de recurrencia. En este estudio se tomó una muestra de 125 pacientes con cáncer de mama que fueron atendidas en el instituto nacional de cancerología durante los años del 2007 al 2015 quienes tuvieron infiltración del sistema nervioso central como primer lugar de recurrencia con metástasis, y se obtuvo como resultado una sobrevida de 14,2 meses con un IC 95 %, sin embargo se logró comprobar que pacientes que presentaban una histología más agresiva como son el del tipo triple negativo presentaron tiempos de sobrevida más cortos y con dos veces más riesgo de fallecer en comparación de otros tipos histológicos

incluyendo las pacientes con tipo histológico HER 2 + los cuales debidos a las terapias actuales tienen un mejor pronostico que el cáncer triple negativo.²⁻⁶

Actualización del manejo de metástasis encefálicas por Lucas pablo Gonzales de la universidad de chile 2018: En donde hace una revisión de pacientes tratados durante los años 2013 a 2015, llegando a la conclusión de que las metástasis cerebrales debe tener un manejo multi disciplinario y los principales focos son pulmón, mama y melanoma destaca la importancia de una buena historia clínica y sobre todo de un buen control primario y que la terapia debe ser discutido por un comité multi disciplinario de acuerdo a la triada: Paciente, tumor y tratamientos disponibles.²⁻⁷

Un resultado similar se obtuvo por la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador en 2018, En el cual se obtuvo una media de sobrevida en estos pacientes según la escala de RPA fue algo mayor de la descrita en la literatura internacional usando la misma técnica de irradiación a cerebro total con radioterapia 3D. el promedio de sobrevida con la escala de GPA fue menor en los pacientes con menor calificación (0 a 1), y mayor en los pacientes que tenían mayor calificación.²⁻⁸

2.2. Marco teórico

La metástasis cerebral es un diagnóstico muy común, con una incidencia anual de aproximadamente 170.000 a 300.000 casos. La metástasis cerebral representa la lesión intracraneal más común en adultos, y ocurre en una mediana de tiempo de 8,5 a 12 meses desde el diagnóstico primario. Es probable que la creciente incidencia de metástasis cerebral en parte debido a una combinación de una mayor sobrevida derivada de los avances recientes en la terapia y una mayor disponibilidad y uso de la resonancia magnética (MRI). El sitio primario más común es el pulmón seguido de la mama.²⁻⁹

Es probable que los pacientes que presenten signos y síntomas neurológicos agudos se sometan a una Tomografía inicial sin contraste debido a su facilidad para accederla y su capacidad para descartar etiologías potencialmente mortales. Sin embargo, la resonancia magnética con contraste representa la modalidad de

imagen más sensible para detectar metástasis cerebrales, especialmente para identificar lesiones pequeñas, que pueden tener un efecto significativo en el paciente tanto en el pronóstico y curso de tratamiento.

La mayoría de las metástasis cerebrales se ubicarán en el hemisferio cerebral (80%) en la unión de la materia gris-blanca. Aunque no hay características patognomónicas de MRI de las metástasis cerebrales, generalmente tienden a ser T1 isointensas o hipointensas, T2 hiperintensas y realzan con la administración de contraste. Evaluación sistémica completa con tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética de ser posible debe iniciarse de inmediato si la metástasis cerebral es el evento de presentación.²⁻¹⁰

Se ha demostrado sistemáticamente que el estado funcional y el estado de enfermedad extracraneal influyen en el pronóstico. Gaspar et al. informaron sobre la experiencia del Grupo de Terapia de Oncología Radioterápica (RTOG) de 1 200 pacientes. Este análisis reveló tres clases de análisis de partición recursiva (RPA), con RPA clase I (puntuación de desempeño de Karnofsky [KPS] ≥ 70 , primaria controlada, edad <65 años, sin metástasis extracraneales), II (no cumple con los requisitos de las clases I o III), y III (KPS <70) con una mediana de supervivencia de 7,1, 4,2 y 2,3 meses, respectivamente.³⁻¹

Este esquema de clases se ha validado posteriormente utilizando la cohorte de pacientes de RTOG 91-04. Las series contemporáneas han refinado aún más la división de clases incorporando factores de pronóstico específicos de la enfermedad, creando y validando así un índice de evaluación pronóstica graduada (DS-GPA) específico del diagnóstico para estimar los resultados de supervivencia con metástasis cerebrales.³⁻²

La radioterapia de cerebro total (WBRT) sigue siendo un estándar de tratamiento en pacientes seleccionados con metástasis cerebral difusa (≥ 5 metástasis cerebrales). Se sabe que la WBRT mejora los síntomas neurológicos con tasas de respuesta generales del 70 % al 93 %. Desafortunadamente, no existe un acuerdo sobre la dosis y el fraccionamiento óptimos. Un total de 30 Gy en 10 fracciones o 37,5 Gy en 15 fracciones continúan siendo los estándares para la gran mayoría de los pacientes que reciben WBRT. Según lo informado por Nieder et al., La tasa de respuesta radiográfica global con este esquema de fraccionamiento es del 59 %

(24 % CR y 35 % PR). Históricamente, WBRT se ha citado con frecuencia como la principal causa de deterioro neurocognitivo en pacientes con cáncer. Uno de los estudios más malinterpretados sobre este tema es la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center informada por DeAngelis et al., Quienes informaron un riesgo del 11 % de demencia inducida por radiación en pacientes sometidos a WBRT por metástasis cerebral. La cifra del 11 % es muy engañoso.

De los 47 pacientes que sobrevivieron 1 año después de la WBRT, 5 pacientes (11 %) desarrollaron demencia grave. Cuando se examinaron estos 5 pacientes, todos fueron tratados de una manera que aumentaría significativamente el riesgo de toxicidad tardía por radiación (es decir, grandes fracciones diarias y radio sensibilizador concurrente). Tres pacientes recibieron fracciones diarias de 5 y 6 Gy, mientras que un cuarto paciente recibió fracciones de 6 Gy con adriamicina concurrente. Solo 1 paciente recibió lo que se considera un esquema de fraccionamiento de radiación estándar (es decir, 30 Gy en 10 fracciones), pero este paciente recibió un radio sensibilizador simultáneo (lonidamina).

Un esquema utilizado en el tratamiento en pacientes con metástasis cerebral es con el uso de corticosteroides en bolo intravenoso u oral de 10 mg y a continuación administrar 4 a 6 mg cada 6 a 8 horas de dosis equivalente de dexametasona (con un inhibidor de la bomba de protones concurrente). antes de que se reduzca gradualmente de una manera clínicamente cautelosa. Sin embargo, el ensayo de Vecht et al. Demostró que 4 mg por día (p. Ej., 2 mg BID) de dexametasona es probablemente aceptable en el efecto de masa mínimo de un paciente sintomático seleccionado. El uso de anticonvulsivantes no se usa de manera rutinaria salvo si el paciente ha presentado convulsiones. En pacientes asintomáticos con poco edema peri tumoral o efecto de masa, los corticosteroides iniciales pueden reservarse hasta el primer signo de síntomas neurológicos.³⁻³

Agentes dirigidos como alternativa a WBRT en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Históricamente, el uso de quimioterapia sistémica para el control de la metástasis cerebral de NSCLC se ha visto limitado por la escasa penetración de estos agentes a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, con una mayor comprensión

de la barrera hematoencefálica y los muchos factores oncogénicos presentes en el NSCLC, las terapias dirigidas contemporáneas han comenzado a desempeñar un papel más importante en el tratamiento de las metástasis cerebrales.

Las mutaciones de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), así como los reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), que ocurren en el 15 % al 20 % de los casos de carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado, representan dos mutaciones comúnmente dirigidas.

Zimmerman y col. identificaron una tasa de respuesta de metástasis cerebral de 74 % a 89 % con el uso de inhibidores de tirosin quinasa (TKI) EGFR. De manera similar, Rusthoven et al. Observo las tasas de respuesta del 36 % al 67 % con los inhibidores de la tirosina quinasa de próxima generación, como alectinib, en metástasis cerebrales de NSCLC ALK-positivo. Magnuson et al. han informado el análisis multiinstitucional combinado más grande hasta la fecha que evalúa la secuenciación óptima de EGFR-TKI y la radioterapia en pacientes con metástasis cerebrales de NSCLC mutante de EGFR. Los pacientes sin tratamiento previo con TKI que habían desarrollado metástasis cerebrales se sometieron a uno de tres regímenes de tratamiento: SRS seguido de EGFR-TKI, WBRT seguido de EGFR-TKI o EGFR-TKI seguido de SRS o WBRT en un momento de progresión intracraneal. Al inicio del estudio, los pacientes que recibieron EGFR-TKI por adelantado tenían una enfermedad intracraneal más pequeña (< 1 cm) y menos sintomática. La mediana de Sobrevida global para los brazos de SRS inicial, WBRT y EGFR-TKI fue de 46, 30 y 25 meses, respectivamente ($p < 0,001$). Tanto el uso inicial de SRS como de WBRT se asociaron de forma independiente con una mejora de la SG en relación con el EGFR-TKI inicial. El uso de SRS o WBRT por adelantado también se asoció con una tendencia hacia un menor riesgo de progresión intracraneal, destacando el potencial de resultados inferiores con el aplazamiento de la radioterapia temprana. Por el contrario, Gerber et al. encontraron resultados de sobrevida equivalentes con el uso de EGFR-TKI o WBRT por adelantado en pacientes con metástasis cerebrales mutantes de EGFR. Como tal, los ensayos prospectivos siguen siendo críticamente justificados en este momento para abordar el papel de los agentes dirigidos.³⁻⁴

Radioterapia posoperatoria o post radiocirugía (SRS)

Una controversia en curso en el tratamiento de la metástasis cerebral es el papel de WBRT posoperatoriamente o post-SRS. En un estudio de SRS retrospectivo multiinstitucional, Sneed et al. abogan por la omisión de la WBRT inicial porque esto no compromete la sobrevida general. Desafortunadamente, solo se realizó un análisis de sobrevida general y no se proporcionaron datos de control local o retratamiento detallados. En un estudio anterior de Sneed et al. en la Universidad de California – San Francisco.

En la experiencia de SRS, los pacientes que inicialmente fueron tratados con SRS solo sin WBRT experimentaron una menor ausencia de metástasis cerebrales nuevas y una ausencia total de progresión del cerebro a pesar del desequilibrio de los factores pronósticos que favorecieron al grupo de SRS solo, aunque la sobrevida general no fue diferente. Debido a la equivalencia de la sobrevida general, muchos han abogado suspender la WBRT por adelantado con terapias de rescate que incluyen la repetición de SRS o la WBRT diferida por fallas. Una advertencia de este enfoque es que la insuficiencia cerebral recurrente puede tener consecuencias y síntomas inaceptables. Por ejemplo, Regine et al. informó sobre 36 pacientes con observación planificada después del SRS inicial solo. Incluso con un seguimiento cercano con exámenes y resonancias magnéticas de alta resolución, el 47% de los pacientes experimentaron insuficiencia cerebral, y el 71% y el 59% experimentaron recaída sintomática y déficits neurológicos, respectivamente.³⁻⁵

La omisión de la WBRT inicial puede tener consecuencias aún más graves para los pacientes con tumores más radio resistentes, como el carcinoma de células renales (CCR).

La dosis de SRS administrada generalmente está limitada por el tamaño y el volumen del tumor, no por si el paciente recibió una dosis adicional con WBRT. Por lo tanto, un paciente tratado con WBRT más SRS recibe una dosis tumoral mucho más alta que SRS solo.

Por lo tanto, no es sorprendente que el protocolo E6397 del Eastern Cooperative Oncology Group haya mostrado resultados muy decepcionantes. En este ensayo de fase II que evaluó SRS solo en tumores radio resistentes (RCC, melanoma, sarcoma), Manon et al. informaron una tasa de insuficiencia cerebral total a los 6

meses del 48,3 % con falla local a los 6 meses dentro del volumen de SRS del 32,2 %, que es elevado en relación con otras histologías. Los autores concluyen correctamente que la evitación rutinaria de la WBRT debe abordarse con prudencia.³⁻⁶

Repetir la radioterapia de cerebro total (Re irradiación)

Ocasionalmente, los pacientes presentarán falla en el tratamiento después de la WBRT inicial. Se debe considerar seriamente la cirugía de rescate, SRS o la repetición de WBRT. Wong y col. informaron sobre una serie de 86 pacientes que se sometieron a WBRT repetida. La dosis media del primer ciclo fue de 30 Gy en 10 fracciones, mientras que la dosis media del segundo ciclo fue de 20 Gy. Un total del 70% experimentó una mejoría neurológica, con un 27% experimentó una resolución neurológica completa, mientras que el 43% tuvo una mejora después de repetir WBRT. La mediana de supervivencia fue de 4 meses después del segundo ciclo de WBRT, con una dosis de retratamiento de > 20 Gy asociada con una supervivencia significativamente más prolongada. Las complicaciones relacionadas con la radiación clínicamente significativas fueron raras.³⁻⁷

Son et al. informó de manera similar sobre una serie de 17 pacientes que se sometieron a Re irradiación total del cerebro. La dosis mediana de RT para el primer ciclo de tratamiento fue de 35 Gy en 14 fracciones y para el segundo ciclo de 21,6 Gy en 1,8 Gy por fracción. La mediana del tiempo de supervivencia para todos los pacientes después del retratamiento con WBRT fue de 5,2 meses. En pacientes con enfermedad extracraneal estable, el tiempo medio de supervivencia después el retratamiento fue de 19,8 meses en comparación con 2,5 meses en pacientes con enfermedad extracraneal progresiva. El ochenta por ciento de los pacientes experimentó una mejoría de los síntomas, y se observaron reacciones adversas agudas de leves a moderadas en el 70,5 % de los pacientes. Por lo tanto, repetir la WBRT es relativamente seguro y muy eficaz para las metástasis cerebrales recurrentes o progresivas después de la WBRT inicial. Debe administrarse un mínimo de 20 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy.³⁻⁸

Radios sensibilizadores concurrentes

Aunque la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales finalmente sucumben a la progresión sistémica, un porcentaje significativo morirá por

progresión neurológica. Se han realizado múltiples ensayos aleatorios de radio sensibilizadores concomitantes en un intento por optimizar el control del cerebro.

Ningún ensayo ha demostrado una ventaja de supervivencia, aunque algunos han demostrado una mayor tasa de respuesta. Los ensayos con temozolomida son prometedores.

La temozolomida es un agente alquilante oral con excelente penetración en el SNC. Sin embargo, los hallazgos de estos ensayos relativamente pequeños deben confirmarse en un ensayo más grande. De lo contrario, un paciente debe ser tratado con un radio sensibilizador concomitante solo en un ensayo prospectivo.³⁻⁹

Causas del deterioro neurocognitivo en pacientes con tumores cerebrales

Históricamente, la radiación cerebral se ha citado con frecuencia como una de las principales causas de deterioro neurocognitivo en pacientes con cáncer. Como se discutió anteriormente, la experiencia reportada por DeAngelis et al. Inicialmente informó un 11 % de riesgo de demencia inducida por radiación en pacientes sometidos a WBRT por metástasis cerebral.

La precisión de esta tasa de demencia se cuestiona por la naturaleza de la interpretación estadística utilizada. Aunque el estudio incluyó a 232 pacientes en el análisis inicial, solo examinó a los 47 pacientes que sobrevivieron al menos 1 año. Los principios de probabilidad condicional dictan que el riesgo del 11 % es exacto solo si un paciente sobrevive 1 año, que es significativamente más largo que la mayoría de las series informadas.

Por lo tanto, un riesgo de demencia inducida por radiación del 2 % (5 de 232) reflejaría la verdadera probabilidad ab initio para los pacientes que presentan metástasis cerebrales. De hecho, en un estudio separado de una cohorte más grande, DeAngelis et al. Estimaron que el riesgo de demencia inducida por radiación era del 1,9 % al 5,2 % para todos los pacientes que presentaban metástasis cerebrales.³⁻¹⁰

Aunque es ciertamente posible que la WBRT pueda producir una disminución neurocognitiva sutil, la evaluación de estos cambios requerirá una batería de pruebas más sofisticada que la que se ha empleado históricamente. Además, la

apreciación de la disfunción cognitiva inicial en pacientes con metástasis cerebrales proporcionará la evaluación más precisa de la disminución resultante de WBRT adicional.

En un gran estudio de fase III con motexafina y gadolinio, en una evaluación neurocognitiva examinó la memoria remota, el reconocimiento, la memoria pasada, la fluidez verbal, la coordinación de la mano en el tablero de clavijas y la función ejecutiva. Este estudio demostró que entre el 21,0 % y el 65,1 % de los pacientes tenían un funcionamiento deteriorado al inicio del tratamiento antes del tratamiento con WBRT.

Además, los pacientes que progresaron con la enfermedad tumoral en el cerebro después el tratamiento experimentaron puntuaciones significativamente peores en todas estas pruebas individuales. Ahora hay datos sólidos que indican que otros factores de confusión, como los anticonvulsivos, las benzodiazepinas, los opioides, la quimioterapia, la cirugía y la progresión tumoral contribuyen significativamente al deterioro neurocognitivo de los pacientes con tumor cerebral. Será vital controlar estos factores al interpretar los estudios en curso que evalúan estrategias alternativas de WBRT (por ejemplo, HA-WBRT, memantina concurrente).

2.3 Definiciones conceptuales

2.3.1 Metástasis cerebral: Diseminación o propagación de células de estirpe cancerosa de un tumor primario original a otro órgano situado a distancia en este caso cerebro, y se puede dar por vial linfática o sanguínea preferentemente.

2.3.2. Escala de dolor visual-análoga (EVA): Esta escala ayuda a los pacientes a evaluar sensaciones e incluso sentimientos, pero básicamente el dolor. Que se puede objetivar en una línea horizontal de 10 cm donde 10 significa dolor extremo y el otro extremo ausencia de dolor, donde se le pide al paciente que ubique el punto donde cree que existe el dolor, la intensidad será expresada en centímetros o milímetros.

- Dolor leve menor de 3.
- Dolor moderado ente 4 y 7.
- Dolor severo si la valoración es superior a 8,

2.3.3. Escalas de estado funcional (performance status): El estado funcional o llamado también performance status por sus siglas (PS) se define como el nivel de actividad y autocuidado personal que puede realizar un paciente, en oncología y en nuestro medio los más usados son el Karnofsky y el ECOG.

Escala de Karnofsky (KPS): Es una escala que se usa para medir la capacidad de los pacientes oncológicos de realizar tareas cotidianas, que va de 0 a 100. Un puntaje más alto nos da a entender que el paciente puede realizar actividades cotidianas por si solo, también la escala de KPS se puede usar para determinar los cambios en la capacidad del paciente, así como para determinar el pronóstico de su enfermedad y decidir si el paciente puede ser incluido dentro de un estudio clínico.

La escala de ECOG: Se usa esta escala de forma práctica u objetiva para medir la calidad de vida de un paciente que padece de cáncer exclusivamente, cuyo capacidad y expectativa de vida es modificado constantemente debido a su padecimiento en el transcurso de días, meses y años. Siendo su principal función de esta escala el objetivar la calidad de vida del paciente.

Análisis De Particionamiento Recursivo (RPA): Estudio publicado por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) en los que los pacientes se dividen en 03 grupos, basados en estado general, edad y demás características clínicas y biológicas como: edad < 65 años, índice de Karnofsky ≥ 70 , control del tumor primario y la ausencia de metástasis extracraneales.

	Clase 1	Clase 2	Clase 3
KPS	≥ 70	≥ 70	≤ 70
EDAD	< 65	≥ 65	
PRESENCIA DE METASTASIS	Metástasis en cerebro	Metástasis extra craneales	

Evaluación del Grado y Pronostico (GPA): Es una escala similar al RPA y creada años más tarde por la misma RTOG con el nombre de GPA por sus siglas en ingles del nombre Graded Prognostic Assessment, el cual otorga de una manera más objetiva una calificación de 0 a 4 a las mismas variables del RPA.

	0	0.5	1
EDAD	>60	50-60	<50
KPS	<70	70-80	90-100
METASTASIS EXTRACRANEALES	Presentes	-----	Ausentes
Nº DE METASTASIS	>3	2-3	1

2.3.4 Calidad de vida: Se puede objetivar como el estado de bienestar y aprovechamiento general de la vida y la capacidad que tiene una persona de llevar a cabo sus diversas actividades por si solo.

2.3.5. Radiografías: Es una de las primeras técnicas de imagen creadas que consiste en irradiar rayos X en un cuerpo u objeto para lograr obtener imágenes en una placa fotográfica que se impregna de dichos rayos.

2.3.6. Resonancia magnética nuclear: Es un examen que utiliza los haces magnéticos del cuerpo y no produce radiación ionizante por ende es más seguro para el cuerpo dando imágenes precisas y detalladas, pero no en tiempo real tiene la desventaja que no se usa en pacientes con prótesis metálicas o marcapasos teniendo mucho cuidado en estos casos.

2.3.7 Tomografía axial computarizada: Es otra técnica de imagen que utiliza también rayos X en diferentes cortes y en diferentes planos tiene la ventaja de dar imágenes en tiempo real, pero utiliza radiación ionizante es útil sobre todo en tejido óseo y es menos costoso que la resonancia magnética nuclear.

2.3.8. Radioterapia: Es un tratamiento que utiliza radiaciones ionizantes de alta energía llamada fotones que su utilidad es la de interactuar con la cadena de ADN, las que más se usan son las radiaciones gamma, y alfa. Formando un pilar importante en el tratamiento de los distintos tipos de cáncer.

2.3.9. Radioterapia Paliativa: Es un tratamiento que se utiliza en etapas avanzadas del cáncer con el objeto de aliviar los síntomas y de calmar el dolor y por ende mejorar la calidad de vida en radioterapia es usado también como parte de las emergencias radioterapéuticas, y no constituye en un tratamiento curativo.

2.3.10 Gray (Gy): Se define como la dosis absorbida de la radiación ionizante en un kilo de materia o masa que se está irradiando o lo que es lo mismo de la absorción de un Julio de energía por kilogramo de materia ($J.kg^{-1}$).

CAPITULO III. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE INVESTIGACION

Este estudio siguió un modelo observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

Es descriptivo, porque hace uso de la observación de la realidad y describe los valores y alteraciones de las variables.

Es retrospectivo, porque inicia en un momento determinado de tiempo del presente evaluando las variables en el futuro.

Es transversal, porque realiza la recolección de datos en un periodo determinado de tiempo.

3.1.1 CUMPLIMIENTOS DE OBJETIVOS

El cumplimiento de los objetivos se cumplirá al aplicar el instrumento en la hoja de recolección de datos, donde se encuentran consignadas todas las variables operacionalizadas las cuales serán procesadas en programas estadísticos para darnos los resultados finales del estudio.

3.2 POBLACION Y MUESTRA.

La población de muestra en el presente estudio estará compuesta por todos los pacientes del servicio de radioterapia del hospital Edgardo Rebagliati Martins que tienen el diagnóstico de metástasis cerebral y que recibieron radioterapia de cerebro total en tres dimensiones en un periodo comprendido entre enero del 2016 y diciembre del 2017.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Estos son todos los aspectos que deberán tener los sujetos para incluirlos en dicho estudio.

- Paciente que tienen el diagnóstico de metástasis cerebral y que recibieron radioterapia de cerebro total con la técnica de 3D con el esquema de 30 Gy en 03 Gy diarios durante 10 días, en el centro de radioterapia del hospital Edgardo Rebagliati Martins- ESSALUD, durante enero del 2016 y diciembre del 2017.
- Pacientes con diagnóstico de metástasis cerebral ya sea con técnicas de imagen o con confirmación histopatológica.
- Pacientes con dos o más metástasis cerebrales.
- Pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo.
- Pacientes que dan su consentimiento para poder realizar el estudio.
- Historias clínicas y fichas de tratamiento así con planeamiento con datos completos.
- Imágenes de contorno y planificación completas.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes irradiados con otras técnicas como Gammaknife, Cyberknife, SBRT, Tomoterapia, Protonterapia etc.
- Pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con radioterapia a cerebro total.
- Pacientes que fueron tratados con un esquema diferente al esquema de 30 Gy en 10 fracciones.
- Pacientes con una sola metástasis cerebral.
- Pacientes menores de 18 años.
- Historias clínicas y fichas de tratamientos incompletas o abandonos de tratamiento por causa médica o por fallecimiento antes de completar el esquema de tratamiento.
- Imágenes de contorno y planificación incompletas.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se tomo una población de 60 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión durante los 02 años que se siguió con el estudio.

3.3 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Este estudio necesita la operacionalización de las siguientes variables:

VARIABLE	INDICADORES	TIPO	ESCALA	INSTRUMENTO
Edad	- < 18 años. - > 18 años.	Cuantitativa	De razón	Ficha de Datos
Sexo	-Masculino. -Femenino.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
TUMOR PRIMARIO	Mama, Pulmón, Colon, Cérvix Etc.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Volumen Tumoral	> de 10 cc. < de 10 cc.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Indice de Karnosky	< de 70. > De 70.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
ECOG	ECOG de 0 a 5	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
RPA (Recursive partitioning análisis)	Clase 1 Clase 2 Clase 3	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
GPA (Graded Prognotic Assesment)	0 0.5 1	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Dosis	30 Gy en 03 Gy por día.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Metástasis Extracraneales	- Si. - No.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Sobrevida	- 1 a 3 meses. - 4 a 6 meses. - 7 a más.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Técnica de RT en 3D	En acelerador lineal.	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos

CTV (Clinical Target Volume)	5 mm	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
PTV (Planning target Volume)	3 mm	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos

3.4 TECNICAS PARA LA RECOLECCION DE DATOS. DESCRIPCION DE LOS INSTRUMENTOS. PROCEDIMIENTOS DE COMPROBACION DE LA VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS.

3.4.1 TECNICAS PARA LA RECOLECCION DE DATOS.

En este trabajo de investigación se necesitará aplicar y recurrir a las siguientes técnicas de recolección de datos:

a) Técnica de observación: En el que se establece un vínculo estrecho entre lo observado que viene hacer el hecho y el propio investigador, y tiene como función primordial recoger información sobre el objeto que se toma en consideración. En esta técnica se usa como instrumento para la recopilación de datos una “ficha de recolección de datos”.

3.4.2 DESCRIPCION DE LOS INSTRUMENTOS

a) Ficha de recolección de datos: En la cual se anotará los datos obtenidos de las historias clínicas completas, fichas de tratamiento de radioterapia firmadas por el medico tratante y hojas de planeamiento.

b) Fichas de tratamiento de radioterapia: Son las especificaciones propias del servicio de radioterapia en las cuales figura el diagnostico las dosis de tratamiento, la técnica empleada, los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV, PTV), y un pequeño resumen de la enfermedad actual.

c) Fichas de planeamiento: en la cual figura la planificación y dosimetría de la dosis empleada esta es realizada por el físico médico.

d) Historias clínicas: Aquí se buscará los datos más importantes para realizar el siguiente estudio como los antecedentes patológicos, antecedentes familiares, terapéutica recibida de inicio y seguimiento posterior de la misma.

3.4.3 PROCEDIMIENTOS DE COMPROBACION DE VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS

En la ficha de recolección de datos, fichas de tratamiento de radioterapia, fichas de planeamiento e historias clínicas se realizará un registro sistemático, valido y confiable de los datos observables, los cuales serán útiles para darle la validez y confiabilidad de dichos instrumentos tal como se establece en la bibliografía revisada.

3.5 TECNICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

Luego de haber concluido el trabajo de campo los datos serán procesados en el programa informático IBM, SPSS Statistics versión 23.0 para poder realizar:

- a) Análisis de sobrevivencia mediante curvas de Kaplan Meier.
- b) Utilización del test de Log Rank.
- c) Comparación de escalas de tiempo de sobrevivencia en pacientes con metástasis cerebral.

3.6 ASPECTOS ETICOS

El presente proyecto de investigación resguarda los datos personales de los pacientes participantes en dicho estudio y estos resultados serán utilizados solo para fines académicos así mismo el presente trabajo deberá ser aprobado por el comité de ética del hospital Edgardo Rebagliati Martins y se realizara en los pacientes que fueron tratados en el servicio de radioterapia del mismo nosocomio.

CAPITULO IV

RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Aspectos administrativos

4.1.1 Recursos humanos.

Recurso Humano	Tipo de Apoyo
Medico radioterapéutico	Historia clínica/ Ficha de tratamiento y planeamiento.
Físico medico	Planeamiento y dosimetría
Tecnólogo medico	Posicionamiento del paciente

4.1.2 Recursos Institucionales

Institución	Tipo de apoyo
Hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins	Historias clínicas
Servicio de Radioterapia	Ficha de radioterapia
Física medica	Ficha de planeamiento y dosimetría

4.2 Presupuesto del proyecto

Las cantidades usadas fueron ínfimas por lo que se ha suprimido por considerarse datos reservados.

Concepto	Valor moneda actual (soles)
Servicio informático	0
Útiles de escritorio (Hojas, cuadernos)	0
Bibliografía	0
Movilidad	0
Lector de USB, CD, etc.	0
Pago de servicios (digitación)	0
Refrigerios y demás	0

CRONOGRAMA

	AB R	MA Y	JU N	JU L	AG O	SE T	OC T	NO V	DI C	EN E 201 7	FE B 201 7	MA R 201 7
Elaboración del proyecto	x	x										
Investigación		x	x									
Recolección de información			x	x								
Análisis de información				x	x							
Selección de información						x						
Síntesis de información							x					
Elaboración de informe final								x				

Corrección del trabajo de investigación									x	x	x	x
---	--	--	--	--	--	--	--	--	----------	----------	----------	----------

CAPITULO V

FUENTES DE INFORMACION / BIBLIOGRAFICA

- 1.- Lin x. Treatment of brain metastases J Clin Oncol. 2016; et al 33: 3475-84.
- 2.- Globocan 2020, Epidemiologia del cáncer en el mundo.
- 3.- McTyre E, Scott J, et al. Whole Brain Radiotherapy for brain metastases surg neurol Int 2016; 4:236-44.
- 4.- Sociedad española de radioterapia, SEOR 2016 290-292.
- 5.- Ahluwalia M, Vogelbaum M, et al Brain metastases and treatment F1000 prime Rep 2016; 6:114.
- 6.- Soffieti R, abaciouglu U, et al Diagnosis and tratment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neurooncology 2017:162.
- 7.- Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. Nat Rev Dis primers. 2019;5(1):5.
- 8.- Chang E, Brown P, Lo S, et al .adult CNS radiations Oncology, Springer International Publishing AG;2018.
- 9.- Planchard D, popat S, Kerr K, et al. Metastatic nonsmall cell lung cancer: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and folow-up, ann oncolo. 2018;29 :192-237.
- 10.- Nam JY, O'brien BJ. Current chemotherapeutic regimens for brain metastases treatment clin exp metastasis. 2017; 34:391-399.
- 11.- Dolgushin M., Kornienko V, Pronin I, Basic Principles of treatment of Brain Metastases. Springer, Cham; 2018.
- 12.- Trifiletti DM, Zaorsky NG, (eds). Absolute Clinical Radiation Oncology Review. Springer nature Switzerland AG; 2019.
- 13.- kaidar-person O, Chen R, (eds). Hypofractionated and Stereotactic radiation. Springer international Publishing AG;2018.

ANEXO 1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	METODOLOGIA	ANALISIS Y RECOLLECCION DE DATOS
<p>¿Cuál es la sobrevida en pacientes con metástasis cerebral que fueron tratados con radioterapia 3D a cerebro total en el Acelerador Lineal Del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD durante el periodo 2016 -2017?</p>	<p>Objetivo General: Describir la sobrevida global en los pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales y que fueron tratados con radioterapia 3D Holocraneal en el Acelerador Lineal Del Hospital Edgardo Rebagliati, Martins-ESSALUD durante el periodo 2016-2017.</p> <p>Objetivo Especifico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorar el tiempo de sobrevida de los pacientes tratados con radioterapia 3D Holocraneal con relación a los reportes de la literatura mundial. - Determinar si el índice de Karnofsky influye en la sobrevida de los pacientes que presentan metástasis cerebral en el momento del diagnóstico. 	<p>Hipótesis general: La sobrevida global en pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales tratados con radioterapia 3D en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo 2016-2017 es similar a los descritos en la literatura mundial.</p> <p>Hipótesis especificas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tiempo de sobrevida de los pacientes tratados con radioterapia 3D holocraneal es similar al de los reportes descritos a nivel mundial. 	<p>Tipo de investigación: Esta investigación siguió un modelo observacional descriptivo longitudinal.</p> <p>Muestra: La muestra fue de 60 pacientes.</p> <p>Técnica e instrumentos: Se utilizo la curva de Kaplan-Meier y se corrobora los</p>	<p>Técnica de investigación y aplicación de instrumentos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión de historias clínicas. - Cuestionario. - Guía de encuesta.

	<ul style="list-style-type: none"> - Valorar si la presencia de metástasis extra craneal influye en la sobrevida de los pacientes. - Evaluar calidad de vida (QOL) de los pacientes luego de recibir radioterapia holocraneal paliativa. - Evaluar la Neurotoxicidad en pacientes que reciben radioterapia Holocraneal 3D con el esquema 30 Gy en 10 fracción. 	<ul style="list-style-type: none"> - La variación del índice de Karnofsky influye en la sobrevida de los pacientes con metástasis cerebral en el momento del diagnóstico. - La presencia de otras metástasis extra craneales influye en la menor sobrevida de vida en estos pacientes. - La calidad de vida de los pacientes que reciben radioterapia holocraneal paliativa se ve afectada luego de recibir esta terapia. - El esquema de radioterapia 30 Gy en 10 fracción produce neurotoxicidad mas que otros esquemas conocidos. 	<p>resultados con test no paramétricos.</p>	
--	---	--	---	--

CAPITULO VI

ANEXOS

Paciente:

Seguro:

1.- **EDAD:** - Mayor de 18 años.

- De 18 a 64 años.

- De 65 años a más.

2.- **SEXO:** - MASCULINO.

- FEMENINO.

3.- **PRESENCIA DE METASTASIS CEREBRALES:**

- IMAGENOLOGICO (TAC, RMN).

- HISTOLOGICO (BIOPSIA).

4.- **HISTOLOGIA DE TUMOR PRIMARIO:**

- MAMA.

- PULMON.

- COLON.

- CERVIX.

- MELANOMA.

- DESCONOCIDO.

5.- **INDICE DE KARNOFSKY:**

- MENOR DE 70.

. MAYOR DE 70.

6.- **METASTASIS EXTRACRANEALES:**

- SI.

- NO.

7.- CLASE RPA:

- I

-II

-III.

8.- CALIFICACION GPA:

- 0 a 1.

-1.5 a 2.5.

-3.

-3.5 a 4.

9.- ESTADO DEL TUMOR:

- CONTROLADO.

- NO CONTROLADO.

10.- FECHA DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA 3D HOLOCRAKEAL:

-INICIO.

-FINALIZACION.

11.- SEGUIMIENTO:

- ULTIMO CONTROL.

- FECHA DE MUERTE ESTABLECIDA.



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Ruben Eduardo CABRERA ALVAREZ
Título del ejercicio: Proyectos de Investigación (Residentado-INICIB)
Título de la entrega: SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS CEREBRAL TRA...
Nombre del archivo: PROYECTO_RT2.docx
Tamaño del archivo: 63.55K
Total páginas: 34
Total de palabras: 8,685
Total de caracteres: 46,423
Fecha de entrega: 12-dic.-2021 11:36p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 1619308418



SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS CEREBRAL TRATADOS CON RADIOTERAPIA TOTAL DE CEREBRO 3D EN EL ACELERADOR LINEAL DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016-2017.

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	5%
2	aprenderly.com Fuente de Internet	4%
3	www.dspace.uce.edu.ec:8080 Fuente de Internet	2%
4	www.elsevier.es Fuente de Internet	2%
5	www.scielosp.org Fuente de Internet	1%
6	neurosciences.com Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACION



**SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS CEREBRAL
TRATADOS CON RADIOTERAPIA TOTAL DE CEREBRO 3D EN EL
ACELERADOR LINEAL DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS 2016-2017.**

**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOTERAPIA**

PRESENTADO POR RUBEN EDUARDO CABRERA ALVAREZ.

ASESOR:

**DR. JULIO CARLOS ROJAS LANDECHO, JEFE DEL SERVICIO DE
RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

LIMA-PERU 2021

ÍNDICE

PORTADA

ÍNDICE

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.1 Descripción de la situación problemática	2
1.2 Formulación del problema	6
1.3 Objetivos de la investigación	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	7
1.4 Justificación de la investigación	7
1.4.1. Importancia del estudio	7
1.4.2. Viabilidad del estudio	8
1.5 Limitaciones del estudio	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	9
2.1 Antecedentes de la investigación	9
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos	18
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	20
3.1 Diseño metodológico: Tipo y diseño del estudio	20
3.1.1 Cumplimiento de Objetivos	21
3.2 Población y Muestra	21
3.3 operacionalización de las variables	22
3.4.1 Técnicas de recolección de datos	24
3.4.2 Descripción de los instrumentos	24
3.5 Técnicas de procesamiento de información	25
3.6 Aspectos Éticos	25
CAPITULO IV	26
RECURSOS Y CRONOGRAMA	25
CAPITULO V	28
FUENTES DE INFORMACION	28
CAPITULO VI	31
ANEXOS	31

CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

La enfermedad del cáncer es una patología de alto coste social tanto personal como económico constituyendo un serio problema de salud pública en casi todos los países y la segunda causa de muerte a nivel mundial y más aún en países en vías de desarrollo como el nuestro ya que según Globocan para el 2021 en el Perú se estima 70 640 casos nuevos. La OMS (Organización mundial de la salud) ha estimado que en el año 2030 más de 21 000 000 de personas desarrollarán la enfermedad y de estas más de 13 000 000 de personas fallecerán, es por esto la necesidad de desarrollar esfuerzos para tratar al cáncer con un enfoque integral aplicando técnicas de prevención diagnóstico y tratamiento con los últimos avances tecnológicos disponibles. ¹⁻¹

El día mundial de lucha contra el cáncer debería ser aprovechado por todos los medios de comunicación y establecimientos de salud a nivel nacional para poder sensibilizar a nuestra población sobre la problemática del cáncer en nuestro país mediante la prevención primaria evitando los factores exógenos relacionados con el cáncer como el virus del papiloma humano (VPH) y el helicobacter pylori que están relacionados con el cáncer de cuello uterino y cáncer de estómago respectivamente, así mismo juegan un papel importante las vacunas sobre todo las que están relacionadas al cáncer de cérvix en nuestro país contamos con las vacunas tetravalentes y bivalente. En cuanto a la prevención secundaria la cual está encaminada a disminuir la prevalencia, mejorar el pronóstico y por ende disminuir la mortalidad mediante la detección temprana las cuales son diferentes pruebas de detección para los diversas neoplasias malignas como la utilización de mamografías para descarte de neoplasia de mama con una sensibilidad del 63 % en mamas muy densas, 87 % en tejido mamario con bastante tejido adiposo, la especificidad esta alrededor de 87 % y el 99 %, el cáncer colorrectal se puede detectar mediante colonoscopia o un test de sangre oculta en heces así como la eliminación o extirpación quirúrgica de los pólipos encontrados mediante colonoscopia los cuales se consideran como pre malignos para cáncer de colon. Así mismo las pruebas de citología cervical como el papanicolaou que tiene una sensibilidad baja a moderada (44-78 %) y una alta especificidad (91-96 %) y el

cáncer de próstata que puede ser detectado con pruebas combinadas con el tacto rectal y el antígeno prostático (PSA) con una sensibilidad de hasta 93,2 %.¹⁻²

Las metástasis cerebrales aparecen entre 3 a 10 veces mas que todas las neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central y es la primera complicación neurológica que puede aparecer en el paciente con cáncer pudiendo llegar este porcentaje hasta en el 30 % de los pacientes con un tumor extracraneal. En estados unidos de América se reportan hasta 170 000 nuevos casos por año. En Perú no se cuenta con datos actualizados existiendo un registro de cáncer de lima metropolitana durante el periodo 2010 a 2012 donde los tumores de encéfalo de forma general era de 951 varones y 1109 mujeres y con prevalencia del cáncer de pulmón en primer lugar y el de mama como segundo cáncer en producir metástasis cerebral, esto no difiere mucho de la bibliografía a nivel mundial que sitúa al cáncer de pulmón, mama, melanoma como responsables de hasta un 75 % de todas las metástasis cerebrales.¹⁻³

En la actualidad se reporta un aumento de sobrevida en pacientes con metástasis cerebrales donde existe un diagnóstico oportuno con RMN (resonancia magnética nuclear), y además a la tecnología disponible sobre todo en el área de radioterapia el cual además de tratar las metástasis cerebrales puede identificar otras metástasis extracraneales sincrónicas logrando una sobrevida de hasta 02 años , sin embargo en América latina y sobre todo en nuestro país no todos los centros hospitalarios cuentan con Resonancia magnética nuclear y en muchas ocasiones hospitales de provincia no cuentan ni siquiera con Tomografía y mucho menos con equipos de radioterapia como el caso de Cusco, Apurímac, Madre de Dios, etc. Lo cual imposibilita un diagnóstico oportuno y control de enfermedad por lo muchas veces la sobrevida es poca.¹⁻⁴

Para objetivar el pronóstico de la enfermedad después del diagnóstico se tiene que valorar las siguientes situaciones: Que el paciente presente adecuado estado general al inicio del tratamiento, ausencia de metástasis en otras localizaciones, tiempo mayor de un año hasta la aparición de metástasis además de la histología del tumor primario ya que, en algunas metástasis de origen germinal por ser más radiosensibles frente a la metástasis por melanoma, riñón, colon etc., la radioterapia puede ser curativa.¹⁻⁵

Las regiones del cerebro más afectadas por metástasis cerebrales son los hemisferios (80 %), el cerebelo (15 %), y el tronco encefálico (5 %). Con mayor frecuencia se encuentra metástasis múltiples que una sola metástasis. Debido a la agresividad y sintomatología asociada que presentan estas metástasis cerebrales deben ser tratados con suma urgencia en todos los casos por lo que se cataloga como emergencia radioterapéutica.¹⁻⁶

Las metástasis cerebrales son una complicación relativamente frecuente y severa de la enfermedad avanzada. Por lo que se debe iniciar con el tratamiento médico mientras se coordina el tratamiento con radioterapia por lo que se inicia con corticoides como dexametasona y prednisona y una adecuada protección gástrica ya que mucha de la sintomatología inicial se producen y responden a esta medicación dentro de las primeras 48 horas, posterior a esto se deberá evaluar inmediatamente la necesidad de tratamiento urgente teniendo en cuenta si es una sola metástasis podría ir a tratamiento quirúrgico caso contrario se optara por la radioterapia.¹⁻⁷

En ocasiones se ha visto que la muerte por metástasis cerebral suele ser menos traumática que la que se produce por la propia enfermedad primaria la cual cursa con dolor oncológico, caquexia, disnea y otras comorbilidades asociadas sin embargo la sobrevida media estimada según la literatura internacional solo con esteroides es de apenas dos meses aproximadamente siendo la regresión rápida del edema cerebral el primer paso que se debe realizar y esto se puede lograr con corticoesteroides intravenosos. La dosis optima se desconoce, pero en la práctica general se administra una carga de dosis de dexametasona entre 8 a 32 mg seguida de medicación oral de 4 mg cuatro veces al día utilizando también muchas veces tratamiento anticonvulsivante y anticoagulante y en segundo lugar se utilizará también la terapia contra el propio tumor primario ya sea con quimioterapia, agentes biológicos, cirugía y radioterapia siendo esta ultima el tratamiento de elección para metástasis cerebrales.¹⁻⁸

La irradiación se aplica con la intención de ayudar a mejorar la función neurológica y en algunos pacientes como ocurre con la cirugía, poder aumentar la sobrevida. La radioterapia 3D total de cerebro se realiza a través de los campos laterales que

abarca casi todo el volumen craneal. Por lo general se aplican 10 sesiones de 300 cGy o también de 5 sesiones de 400 cGy. No se ha evidenciado que dosis mayores o más fraccionamientos hayan resultado beneficiosos para el paciente por el contrario ha habido aumento de complicaciones cognitivas. Se debe tener en cuenta la toxicidad neurológica que se puede presentar a mediano y largo plazo a la hora de administrar la dosis de radiación y el tipo de fraccionamiento. Con el esquema habitual se ha observado mejoría de los síntomas neurológicos en la mayoría de los pacientes en un rango del 70 % al 90 % y la sobrevida media que se alcanza es entre los 3 a 5 meses. Durante la irradiación a cerebro total es aconsejable mantener el tratamiento esteroideo, ya que se puede producir aumento de edema cerebral.¹⁻⁹

La cirugía en lesiones metastásicas puede ser una alternativa a considerar en pacientes con buen estado general, en tumor primario controlado y menos de cuatro lesiones metastásicas cerebrales. Al disminuir el edema cerebral, se observa una mejora en los síntomas neurológicos y, por tanto, mejora la calidad de vida del paciente, pudiendo incluso prolongarse la vida del paciente (los últimos estudios han demostrado aumento de la sobrevida de hasta 14 meses). Si se añade irradiación postoperatoria, se consigue disminuir las recidivas tumorales.¹⁻¹⁰

Las metástasis cerebrales únicas merecen especial consideración. Su incidencia es muy baja y con cualquier técnica utilizada la sobrevida media que alcanzan es aproximadamente de 11 meses, por lo que el tipo de técnica y de tratamiento usado se decidirá en función de los equipos y servicios disponibles en las instituciones y también de la voluntad del paciente, el cual debe ser informado detalladamente de los efectos secundarios de cada una. La decisión de elegir entre cirugía, radioterapia convencional, radiocirugía y braquiterapia intersticial se toma en función del número y tamaño de la lesión, así como de la localización de la misma. Al recomendar un tratamiento con radioterapia se debe de estudiar el modo de limitar a lo más imprescindible los traslados y movilizaciones que podrían provocar malestar en pacientes con cáncer avanzado y dolor óseo no controlado en los que en estos pacientes se debería de considerar la irradiación con dosis única o fraccionamientos más cortos mientras dure la irradiación.²⁻¹

La radiocirugía viene hacer un tratamiento muy utilizado en la actualidad. En la cual consiste en brindar altas dosis de radiación en fracciones muy cortas y viene hacer la técnica de elección en metástasis localizadas en la zona central cerebral de difícil acceso quirúrgico. Se utiliza por lo general en pacientes que presentan buen estado general, con menos de 3-4 metástasis observadas en la resonancia magnética con contraste, aunque puede realizarse en mayor número de metástasis con Cyberknife, y si estas son menores de 35 mm y están separadas suficientemente del quiasma óptico. En algunas situaciones se utiliza como una sobredosificación sobre las lesiones metastásicas irradiadas previamente con radioterapia a cerebro total sin embargo se ha visto que esto aumenta la toxicidad neurológica. La dosis administrada en varios estudios y centros médicos varía entre de 13 a 16 Gy (se puede llegar a 20 Gy con radiocirugía exclusivamente), pero la respuesta alcanzada es similar en todas, aproximadamente el 90 %. La radioterapia de cerebro total (WBRT en inglés) es el tratamiento de elección para muchos pacientes debido a la alta incidencia de múltiples sitios metastásicos o tumor primario no controlado. Las complicaciones del tratamiento incluyen alopecia, transitoria. Empeoramiento de los síntomas neurológicos, y otitis. Uso continuo de corticosteroides durante la WBRT puede limitar la incidencia de la mayoría de los efectos secundarios. Efectos secundarios a largo plazo, como pérdida de memoria, la demencia y la disminución de la concentración son posibles en los sobrevivientes. Pero no se espera que aparezcan en la mayoría de los pacientes debido a su corta sobrevida. ²⁻²

1.2 Formulación del problema:

¿Cuál es la sobrevida en pacientes con metástasis cerebral tratados con radioterapia total de cerebro 3D en el acelerador lineal del hospital Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD durante el periodo 2016-2017?

1.3 objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general:

Describir la sobrevida global en los pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales y que fueron tratados con radioterapia externa total de cerebro 3D en el

acelerador lineal del hospital Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD durante el periodo 2016-2107.

1.3.2 Objetivos específicos:

1. Valorar el tiempo de sobrevida de los pacientes con metástasis cerebral tratados con radioterapia a cerebro total con técnica de 03 dimensiones (3D) en relación con los reportes de la literatura mundial.
2. Determinar si el tipo histológico del tumor primario influye en la sobrevida y la respuesta a la radioterapia de cerebro total 3D.
3. Determinar si la presencia de una sola metástasis en comparación a lesiones metastásicas múltiples influye en la sobrevida y respuesta al tratamiento de cerebro total 3D.
4. Valorar si la permanencia de metástasis extracraneales influye en la sobrevida frente a la ausencia de metástasis extracraneales.
5. Valorar si la respuesta a la radioterapia de cerebro total 3D es mejor en pacientes con metástasis cerebrales que presentan enfermedad primaria controlada frente a las que tienen enfermedad primaria no controlada.
6. Determinar si el índice Karnofsky al momento del diagnóstico influye en la sobrevida de los pacientes.
7. Evaluar la calidad de vida (QOL) de los pacientes luego de recibir radioterapia a cerebro total 3D.
8. Evaluar la neurotoxicidad en pacientes que reciben radioterapia a cerebro total 3D con el esquema 30 Gy en 10 fracción.

1.4 Justificación De La Investigación

1.4.1. Importancia de la investigación:

Debido a que las metástasis cerebrales son las neoplasias que producen las complicaciones neurológicas más comunes y de mayor morbilidad y mortalidad en el mundo y en nuestro medio dado que la mayoría de cánceres que se diagnostican

en nuestro país son en estadios avanzados ya sea por el difícil acceso a hospitales de mayor complejidad e idiosincrasia de las personas para acudir a hacerse un diagnóstico temprano etc., y siendo además las metástasis consideradas como de emergencias. El presente estudio de investigación es importante debido a que no se han realizado estudios similares en nuestro medio, además no se conoce la expectativa y sobrevida luego de recibir la terapia con radiación ionizante con el esquema actual de tratamiento por lo que el siguiente estudio aportara datos sobre la sobrevida del paciente y su pronóstico al recibir la radioterapia de tipo paliativa.

Al realizar este estudio el médico de Radioterapia podrá comparar si el esquema de radioterapia usado se correlacionado con los de la literatura mundial en los que se usa la misma técnica y se podrá comparar además estos resultados obtenidos con aquellas escalas existentes como el de la RTOG (Radiation therapy Oncology Group) el cual planteo un análisis de particionamiento recursivo (RPA) y también el de GPA (Graded Prognostic Assessment) hecho por la misma institución años después.

Hasta el momento no existe en el servicio de radioterapia información sobre si el esquema actual usado de 30 Gy / 10 Fx resulta beneficioso para el paciente y si en verdad dicho esquema logra alargar la vida del paciente sin mermar de manera sentida la calidad y capacidad cognitiva del paciente, por lo que resultara beneficioso conocer estos datos tanto para el medico radioterapeuta como para el paciente.

1.4.2. Viabilidad de la investigación

La realización del presente proyecto de investigación es factible ya que el servicio de radioterapia del hospital Edgardo Rebagliati Martins cuenta con 02 aceleradores lineales, 01 tomógrafo, 02 consolas de contorno, 02 consolas de planificación.

Este es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, en el cual se revisará las historias clínicas, las fichas de tratamiento de radioterapia, los contornos y planificación de tratamientos de pacientes con diagnóstico de metástasis cerebral.

Para el siguiente trabajo se cuenta con el permiso del área de investigación y la oficina de historias clínicas del Hospital Rebagliati para acceder a los archivos de historias clínicas y también del servicio de radioterapia para acceder a las fichas de

tratamiento y las fichas de planificación del servicio. Los recursos financieros y materiales serán asumidos por el equipo investigador.

1.5 Limitaciones del estudio

- Limitación de espacio: Este estudio es solo aplicable a los pacientes que pertenecen a ESSALUD y al Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- Limitación temporal: El estudio es descriptivo prospectivo y longitudinal ya que muchos pacientes fallecieron antes de cumplir los 02 años.
- Los datos que se obtendrán en el presente estudio serán propias al servicio y la institución no pudiendo extrapolar los datos a otras instituciones ya que cada servicio utiliza un equipo y técnica diferente.
- Los datos obtenidos son en base a las fichas de tratamiento de radioterapia, así como de las historias clínicas ya que no existe una base de datos actualizada en el servicio de radioterapia del HNERM y existen fichas e historias clínicas con datos incompletos letra poco legible número de teléfono no actualizado etc.

CAPITULO II. MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials; Este estudio se hizo con la participación de 1200 pacientes en quienes se hizo un seguimiento y todos ellos fueron tratados con esquema convencional de 30 Gy en 10 fracciones y 20 Gy en 04 a 05 fracciones con radioterapia 3D, Utilizando el análisis de particionamiento recursivo (RPA), la mejor sobrevida mediana fue de : 7,1 meses , se observó en pacientes < 65 años con un estado de Karnofsky (KPS) de al menos 70 y un tumor primario controlado con único sitio de metástasis en el cerebro. La peor sobrevida (mediana: 2,3 meses) se observó en pacientes con un KPS menor de 70. Todos los demás pacientes tuvieron diferencias relativamente menores en la sobrevida observada, con una mediana de 4,2 meses. ²⁻³

Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. : En este estudio el cual cuenta con 54 ensayos publicados y en el

que participaron 11898 participantes, se llegó a la conclusión que fraccionamientos de dosis biológicas más altas con radioterapia convencional no producen un mayor beneficio para la sobrevida en general así como en la función neurológica y demás sintomatología en comparación a las dosis de 3000 cGy en 10 fracciones o de 2000 cGy en 04 o 05 fracciones, sin embargo se pudo constatar que dosis biológicas más bajas tanto la sobrevida y la función neurológica fueron mucho menores que en el fraccionamiento estándar y también se vio que la adición de radioterapia de cerebro total con la Radiocirugía produjo un mejor control de las metástasis cerebrales y la baja aparición de nuevas lesiones cerebrales pero también se observó un peor deterioro cognitivo, quedando como interrogante si el uso de otros radio sensibilizadores como quimioterapia o agentes inmunológicos junto con la radioterapia a cerebro total tendrá un mejor control de las metástasis cerebrales y si habrá una mejora en el deterioro cognitivo ²⁻⁴

Relationship between WBRT total dose, intracranial tumor control, and overall survival in NSCLC patients with brain metastases; En este estudio se trató 595 pacientes con una edad media de 59 años siendo en su mayoría mujeres casi el 44 %, con un tiempo de sobrevida global de 9,3 7 8,9 meses, los pacientes que no recibieron ningún esquema de tratamiento paliativo de radioterapia de cerebro total fueron de 5 a 7 meses aproximadamente. Se ha concluido que la dosis de radioterapia a cerebro total con dosis de 30 Gy o mayores se asocia invariablemente con un mejor control de tumor intracraneal por metástasis cerebral mejorando la sobrevida en pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de pulmón de células no pequeñas. ²⁻⁵

Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer lugar de recurrencia. En este estudio se tomó una muestra de 125 pacientes con cáncer de mama que fueron atendidas en el instituto nacional de cancerología durante los años del 2007 al 2015 quienes tuvieron infiltración del sistema nervioso central como primer lugar de recurrencia con metástasis, y se obtuvo como resultado una sobrevida de 14,2 meses con un IC 95 %, sin embargo se logró comprobar que pacientes que presentaban una histología más agresiva como son el del tipo triple negativo presentaron tiempos de sobrevida más cortos y con dos veces más riesgo de fallecer en comparación de otros tipos histológicos

incluyendo las pacientes con tipo histológico HER 2 + los cuales debidos a las terapias actuales tienen un mejor pronostico que el cáncer triple negativo.²⁻⁶

Actualización del manejo de metástasis encefálicas por Lucas pablo Gonzales de la universidad de chile 2018: En donde hace una revisión de pacientes tratados durante los años 2013 a 2015, llegando a la conclusión de que las metástasis cerebrales debe tener un manejo multi disciplinario y los principales focos son pulmón, mama y melanoma destaca la importancia de una buena historia clínica y sobre todo de un buen control primario y que la terapia debe ser discutido por un comité multi disciplinario de acuerdo a la triada: Paciente, tumor y tratamientos disponibles.²⁻⁷

Un resultado similar se obtuvo por la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador en 2018, En el cual se obtuvo una media de sobrevida en estos pacientes según la escala de RPA fue algo mayor de la descrita en la literatura internacional usando la misma técnica de irradiación a cerebro total con radioterapia 3D. el promedio de sobrevida con la escala de GPA fue menor en los pacientes con menor calificación (0 a 1), y mayor en los pacientes que tenían mayor calificación.²⁻⁸

2.2. Marco teórico

La metástasis cerebral es un diagnóstico muy común, con una incidencia anual de aproximadamente 170.000 a 300.000 casos. La metástasis cerebral representa la lesión intracraneal más común en adultos, y ocurre en una mediana de tiempo de 8,5 a 12 meses desde el diagnóstico primario. Es probable que la creciente incidencia de metástasis cerebral en parte debido a una combinación de una mayor sobrevida derivada de los avances recientes en la terapia y una mayor disponibilidad y uso de la resonancia magnética (MRI). El sitio primario más común es el pulmón seguido de la mama.²⁻⁹

Es probable que los pacientes que presenten signos y síntomas neurológicos agudos se sometan a una Tomografía inicial sin contraste debido a su facilidad para accederla y su capacidad para descartar etiologías potencialmente mortales. Sin embargo, la resonancia magnética con contraste representa la modalidad de

imagen más sensible para detectar metástasis cerebrales, especialmente para identificar lesiones pequeñas, que pueden tener un efecto significativo en el paciente tanto en el pronóstico y curso de tratamiento.

La mayoría de las metástasis cerebrales se ubicarán en el hemisferio cerebral (80%) en la unión de la materia gris-blanca. Aunque no hay características patognomónicas de MRI de las metástasis cerebrales, generalmente tienden a ser T1 isointensas o hipointensas, T2 hiperintensas y realzan con la administración de contraste. Evaluación sistémica completa con tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética de ser posible debe iniciarse de inmediato si la metástasis cerebral es el evento de presentación.²⁻¹⁰

Se ha demostrado sistemáticamente que el estado funcional y el estado de enfermedad extracraneal influyen en el pronóstico. Gaspar et al. informaron sobre la experiencia del Grupo de Terapia de Oncología Radioterápica (RTOG) de 1 200 pacientes. Este análisis reveló tres clases de análisis de partición recursiva (RPA), con RPA clase I (puntuación de desempeño de Karnofsky [KPS] ≥ 70 , primaria controlada, edad <65 años, sin metástasis extracraneales), II (no cumple con los requisitos de las clases I o III), y III (KPS <70) con una mediana de supervivencia de 7,1, 4,2 y 2,3 meses, respectivamente.³⁻¹

Este esquema de clases se ha validado posteriormente utilizando la cohorte de pacientes de RTOG 91-04. Las series contemporáneas han refinado aún más la división de clases incorporando factores de pronóstico específicos de la enfermedad, creando y validando así un índice de evaluación pronóstica graduada (DS-GPA) específico del diagnóstico para estimar los resultados de supervivencia con metástasis cerebrales.³⁻²

La radioterapia de cerebro total (WBRT) sigue siendo un estándar de tratamiento en pacientes seleccionados con metástasis cerebral difusa (≥ 5 metástasis cerebrales). Se sabe que la WBRT mejora los síntomas neurológicos con tasas de respuesta generales del 70 % al 93 %. Desafortunadamente, no existe un acuerdo sobre la dosis y el fraccionamiento óptimos. Un total de 30 Gy en 10 fracciones o 37,5 Gy en 15 fracciones continúan siendo los estándares para la gran mayoría de los pacientes que reciben WBRT. Según lo informado por Nieder et al., La tasa de respuesta radiográfica global con este esquema de fraccionamiento es del 59 %

(24 % CR y 35 % PR). Históricamente, WBRT se ha citado con frecuencia como la principal causa de deterioro neurocognitivo en pacientes con cáncer. Uno de los estudios más malinterpretados sobre este tema es la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center informada por DeAngelis et al., Quienes informaron un riesgo del 11 % de demencia inducida por radiación en pacientes sometidos a WBRT por metástasis cerebral. La cifra del 11 % es muy engañoso.

De los 47 pacientes que sobrevivieron 1 año después de la WBRT, 5 pacientes (11 %) desarrollaron demencia grave. Cuando se examinaron estos 5 pacientes, todos fueron tratados de una manera que aumentaría significativamente el riesgo de toxicidad tardía por radiación (es decir, grandes fracciones diarias y radio sensibilizador concurrente). Tres pacientes recibieron fracciones diarias de 5 y 6 Gy, mientras que un cuarto paciente recibió fracciones de 6 Gy con adriamicina concurrente. Solo 1 paciente recibió lo que se considera un esquema de fraccionamiento de radiación estándar (es decir, 30 Gy en 10 fracciones), pero este paciente recibió un radio sensibilizador simultáneo (lonidamina).

Un esquema utilizado en el tratamiento en pacientes con metástasis cerebral es con el uso de corticosteroides en bolo intravenoso u oral de 10 mg y a continuación administrar 4 a 6 mg cada 6 a 8 horas de dosis equivalente de dexametasona (con un inhibidor de la bomba de protones concurrente). antes de que se reduzca gradualmente de una manera clínicamente cautelosa. Sin embargo, el ensayo de Vecht et al. Demostró que 4 mg por día (p. Ej., 2 mg BID) de dexametasona es probablemente aceptable en el efecto de masa mínimo de un paciente sintomático seleccionado. El uso de anticonvulsivantes no se usa de manera rutinaria salvo si el paciente ha presentado convulsiones. En pacientes asintomáticos con poco edema peri tumoral o efecto de masa, los corticosteroides iniciales pueden reservarse hasta el primer signo de síntomas neurológicos.³⁻³

Agentes dirigidos como alternativa a WBRT en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Históricamente, el uso de quimioterapia sistémica para el control de la metástasis cerebral de NSCLC se ha visto limitado por la escasa penetración de estos agentes a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, con una mayor comprensión

de la barrera hematoencefálica y los muchos factores oncogénicos presentes en el NSCLC, las terapias dirigidas contemporáneas han comenzado a desempeñar un papel más importante en el tratamiento de las metástasis cerebrales.

Las mutaciones de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), así como los reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), que ocurren en el 15 % al 20 % de los casos de carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado, representan dos mutaciones comúnmente dirigidas.

Zimmerman y col. identificaron una tasa de respuesta de metástasis cerebral de 74 % a 89 % con el uso de inhibidores de tirosin quinasa (TKI) EGFR. De manera similar, Rusthoven et al. Observo las tasas de respuesta del 36 % al 67 % con los inhibidores de la tirosina quinasa de próxima generación, como alectinib, en metástasis cerebrales de NSCLC ALK-positivo. Magnuson et al. han informado el análisis multiinstitucional combinado más grande hasta la fecha que evalúa la secuenciación óptima de EGFR-TKI y la radioterapia en pacientes con metástasis cerebrales de NSCLC mutante de EGFR. Los pacientes sin tratamiento previo con TKI que habían desarrollado metástasis cerebrales se sometieron a uno de tres regímenes de tratamiento: SRS seguido de EGFR-TKI, WBRT seguido de EGFR-TKI o EGFR-TKI seguido de SRS o WBRT en un momento de progresión intracraneal. Al inicio del estudio, los pacientes que recibieron EGFR-TKI por adelantado tenían una enfermedad intracraneal más pequeña (< 1 cm) y menos sintomática. La mediana de Sobrevida global para los brazos de SRS inicial, WBRT y EGFR-TKI fue de 46, 30 y 25 meses, respectivamente ($p < 0,001$). Tanto el uso inicial de SRS como de WBRT se asociaron de forma independiente con una mejora de la SG en relación con el EGFR-TKI inicial. El uso de SRS o WBRT por adelantado también se asoció con una tendencia hacia un menor riesgo de progresión intracraneal, destacando el potencial de resultados inferiores con el aplazamiento de la radioterapia temprana. Por el contrario, Gerber et al. encontraron resultados de sobrevida equivalentes con el uso de EGFR-TKI o WBRT por adelantado en pacientes con metástasis cerebrales mutantes de EGFR. Como tal, los ensayos prospectivos siguen siendo críticamente justificados en este momento para abordar el papel de los agentes dirigidos.³⁻⁴

Radioterapia posoperatoria o post radiocirugía (SRS)

Una controversia en curso en el tratamiento de la metástasis cerebral es el papel de WBRT posoperatoriamente o post-SRS. En un estudio de SRS retrospectivo multiinstitucional, Sneed et al. abogan por la omisión de la WBRT inicial porque esto no compromete la sobrevida general. Desafortunadamente, solo se realizó un análisis de sobrevida general y no se proporcionaron datos de control local o retratamiento detallados. En un estudio anterior de Sneed et al. en la Universidad de California – San Francisco.

En la experiencia de SRS, los pacientes que inicialmente fueron tratados con SRS solo sin WBRT experimentaron una menor ausencia de metástasis cerebrales nuevas y una ausencia total de progresión del cerebro a pesar del desequilibrio de los factores pronósticos que favorecieron al grupo de SRS solo, aunque la sobrevida general no fue diferente. Debido a la equivalencia de la sobrevida general, muchos han abogado suspender la WBRT por adelantado con terapias de rescate que incluyen la repetición de SRS o la WBRT diferida por fallas. Una advertencia de este enfoque es que la insuficiencia cerebral recurrente puede tener consecuencias y síntomas inaceptables. Por ejemplo, Regine et al. informó sobre 36 pacientes con observación planificada después del SRS inicial solo. Incluso con un seguimiento cercano con exámenes y resonancias magnéticas de alta resolución, el 47% de los pacientes experimentaron insuficiencia cerebral, y el 71% y el 59% experimentaron recaída sintomática y déficits neurológicos, respectivamente.³⁻⁵

La omisión de la WBRT inicial puede tener consecuencias aún más graves para los pacientes con tumores más radio resistentes, como el carcinoma de células renales (CCR).

La dosis de SRS administrada generalmente está limitada por el tamaño y el volumen del tumor, no por si el paciente recibió una dosis adicional con WBRT. Por lo tanto, un paciente tratado con WBRT más SRS recibe una dosis tumoral mucho más alta que SRS solo.

Por lo tanto, no es sorprendente que el protocolo E6397 del Eastern Cooperative Oncology Group haya mostrado resultados muy decepcionantes. En este ensayo de fase II que evaluó SRS solo en tumores radio resistentes (RCC, melanoma, sarcoma), Manon et al. informaron una tasa de insuficiencia cerebral total a los 6

meses del 48,3 % con falla local a los 6 meses dentro del volumen de SRS del 32,2 %, que es elevado en relación con otras histologías. Los autores concluyen correctamente que la evitación rutinaria de la WBRT debe abordarse con prudencia.³⁻⁶

Repetir la radioterapia de cerebro total (Re irradiación)

Ocasionalmente, los pacientes presentarán falla en el tratamiento después de la WBRT inicial. Se debe considerar seriamente la cirugía de rescate, SRS o la repetición de WBRT. Wong y col. informaron sobre una serie de 86 pacientes que se sometieron a WBRT repetida. La dosis media del primer ciclo fue de 30 Gy en 10 fracciones, mientras que la dosis media del segundo ciclo fue de 20 Gy. Un total del 70% experimentó una mejoría neurológica, con un 27% experimentó una resolución neurológica completa, mientras que el 43% tuvo una mejora después de repetir WBRT. La mediana de supervivencia fue de 4 meses después del segundo ciclo de WBRT, con una dosis de retratamiento de > 20 Gy asociada con una supervivencia significativamente más prolongada. Las complicaciones relacionadas con la radiación clínicamente significativas fueron raras.³⁻⁷

Son et al. informó de manera similar sobre una serie de 17 pacientes que se sometieron a Re irradiación total del cerebro. La dosis mediana de RT para el primer ciclo de tratamiento fue de 35 Gy en 14 fracciones y para el segundo ciclo de 21,6 Gy en 1,8 Gy por fracción. La mediana del tiempo de supervivencia para todos los pacientes después del retratamiento con WBRT fue de 5,2 meses. En pacientes con enfermedad extracraneal estable, el tiempo medio de supervivencia después el retratamiento fue de 19,8 meses en comparación con 2,5 meses en pacientes con enfermedad extracraneal progresiva. El ochenta por ciento de los pacientes experimentó una mejoría de los síntomas, y se observaron reacciones adversas agudas de leves a moderadas en el 70,5 % de los pacientes. Por lo tanto, repetir la WBRT es relativamente seguro y muy eficaz para las metástasis cerebrales recurrentes o progresivas después de la WBRT inicial. Debe administrarse un mínimo de 20 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy.³⁻⁸

Radios sensibilizadores concurrentes

Aunque la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales finalmente sucumben a la progresión sistémica, un porcentaje significativo morirá por

progresión neurológica. Se han realizado múltiples ensayos aleatorios de radio sensibilizadores concomitantes en un intento por optimizar el control del cerebro.

Ningún ensayo ha demostrado una ventaja de supervivencia, aunque algunos han demostrado una mayor tasa de respuesta. Los ensayos con temozolomida son prometedores.

La temozolomida es un agente alquilante oral con excelente penetración en el SNC. Sin embargo, los hallazgos de estos ensayos relativamente pequeños deben confirmarse en un ensayo más grande. De lo contrario, un paciente debe ser tratado con un radio sensibilizador concomitante solo en un ensayo prospectivo.³⁻⁹

Causas del deterioro neurocognitivo en pacientes con tumores cerebrales

Históricamente, la radiación cerebral se ha citado con frecuencia como una de las principales causas de deterioro neurocognitivo en pacientes con cáncer. Como se discutió anteriormente, la experiencia reportada por DeAngelis et al. Inicialmente informó un 11 % de riesgo de demencia inducida por radiación en pacientes sometidos a WBRT por metástasis cerebral.

La precisión de esta tasa de demencia se cuestiona por la naturaleza de la interpretación estadística utilizada. Aunque el estudio incluyó a 232 pacientes en el análisis inicial, solo examinó a los 47 pacientes que sobrevivieron al menos 1 año. Los principios de probabilidad condicional dictan que el riesgo del 11 % es exacto solo si un paciente sobrevive 1 año, que es significativamente más largo que la mayoría de las series informadas.

Por lo tanto, un riesgo de demencia inducida por radiación del 2 % (5 de 232) reflejaría la verdadera probabilidad ab initio para los pacientes que presentan metástasis cerebrales. De hecho, en un estudio separado de una cohorte más grande, DeAngelis et al. Estimaron que el riesgo de demencia inducida por radiación era del 1,9 % al 5,2 % para todos los pacientes que presentaban metástasis cerebrales.³⁻¹⁰

Aunque es ciertamente posible que la WBRT pueda producir una disminución neurocognitiva sutil, la evaluación de estos cambios requerirá una batería de pruebas más sofisticada que la que se ha empleado históricamente. Además, la

apreciación de la disfunción cognitiva inicial en pacientes con metástasis cerebrales proporcionará la evaluación más precisa de la disminución resultante de WBRT adicional.

En un gran estudio de fase III con motexafina y gadolinio, en una evaluación neurocognitiva examinó la memoria remota, el reconocimiento, la memoria pasada, la fluidez verbal, la coordinación de la mano en el tablero de clavijas y la función ejecutiva. Este estudio demostró que entre el 21,0 % y el 65,1 % de los pacientes tenían un funcionamiento deteriorado al inicio del tratamiento antes del tratamiento con WBRT.

Además, los pacientes que progresaron con la enfermedad tumoral en el cerebro después el tratamiento experimentaron puntuaciones significativamente peores en todas estas pruebas individuales. Ahora hay datos sólidos que indican que otros factores de confusión, como los anticonvulsivos, las benzodiazepinas, los opioides, la quimioterapia, la cirugía y la progresión tumoral contribuyen significativamente al deterioro neurocognitivo de los pacientes con tumor cerebral. Será vital controlar estos factores al interpretar los estudios en curso que evalúan estrategias alternativas de WBRT (por ejemplo, HA-WBRT, memantina concurrente).

2.3 Definiciones conceptuales

2.3.1 Metástasis cerebral: Diseminación o propagación de células de estirpe cancerosa de un tumor primario original a otro órgano situado a distancia en este caso cerebro, y se puede dar por vial linfática o sanguínea preferentemente.

2.3.2. Escala de dolor visual-análoga (EVA): Esta escala ayuda a los pacientes a evaluar sensaciones e incluso sentimientos, pero básicamente el dolor. Que se puede objetivar en una línea horizontal de 10 cm donde 10 significa dolor extremo y el otro extremo ausencia de dolor, donde se le pide al paciente que ubique el punto donde cree que existe el dolor, la intensidad será expresada en centímetros o milímetros.

- Dolor leve menor de 3.
- Dolor moderado ente 4 y 7.
- Dolor severo si la valoración es superior a 8,

2.3.3. Escalas de estado funcional (performance status): El estado funcional o llamado también performance status por sus siglas (PS) se define como el nivel de actividad y autocuidado personal que puede realizar un paciente, en oncología y en nuestro medio los más usados son el Karnofsky y el ECOG.

Escala de Karnofsky (KPS): Es una escala que se usa para medir la capacidad de los pacientes oncológicos de realizar tareas cotidianas, que va de 0 a 100. Un puntaje más alto nos da a entender que el paciente puede realizar actividades cotidianas por si solo, también la escala de KPS se puede usar para determinar los cambios en la capacidad del paciente, así como para determinar el pronóstico de su enfermedad y decidir si el paciente puede ser incluido dentro de un estudio clínico.

La escala de ECOG: Se usa esta escala de forma práctica u objetiva para medir la calidad de vida de un paciente que padece de cáncer exclusivamente, cuyo capacidad y expectativa de vida es modificado constantemente debido a su padecimiento en el transcurso de días, meses y años. Siendo su principal función de esta escala el objetivar la calidad de vida del paciente.

Análisis De Particionamiento Recursivo (RPA): Estudio publicado por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) en los que los pacientes se dividen en 03 grupos, basados en estado general, edad y demás características clínicas y biológicas como: edad < 65 años, índice de Karnofsky ≥ 70 , control del tumor primario y la ausencia de metástasis extracraneales.

	Clase 1	Clase 2	Clase 3
KPS	≥ 70	≥ 70	≤ 70
EDAD	< 65	≥ 65	
PRESENCIA DE METASTASIS	Metástasis en cerebro	Metástasis extra craneales	

Evaluación del Grado y Pronostico (GPA): Es una escala similar al RPA y creada años más tarde por la misma RTOG con el nombre de GPA por sus siglas en ingles del nombre Graded Prognostic Assessment, el cual otorga de una manera más objetiva una calificación de 0 a 4 a las mismas variables del RPA.

	0	0.5	1
EDAD	>60	50-60	<50
KPS	<70	70-80	90-100
METASTASIS EXTRACRANEALES	Presentes	-----	Ausentes
Nº DE METASTASIS	>3	2-3	1

2.3.4 Calidad de vida: Se puede objetivar como el estado de bienestar y aprovechamiento general de la vida y la capacidad que tiene una persona de llevar a cabo sus diversas actividades por si solo.

2.3.5. Radiografías: Es una de las primeras técnicas de imagen creadas que consiste en irradiar rayos X en un cuerpo u objeto para lograr obtener imágenes en una placa fotográfica que se impregna de dichos rayos.

2.3.6. Resonancia magnética nuclear: Es un examen que utiliza los haces magnéticos del cuerpo y no produce radiación ionizante por ende es más seguro para el cuerpo dando imágenes precisas y detalladas, pero no en tiempo real tiene la desventaja que no se usa en pacientes con prótesis metálicas o marcapasos teniendo mucho cuidado en estos casos.

2.3.7 Tomografía axial computarizada: Es otra técnica de imagen que utiliza también rayos X en diferentes cortes y en diferentes planos tiene la ventaja de dar imágenes en tiempo real, pero utiliza radiación ionizante es útil sobre todo en tejido óseo y es menos costoso que la resonancia magnética nuclear.

2.3.8. Radioterapia: Es un tratamiento que utiliza radiaciones ionizantes de alta energía llamada fotones que su utilidad es la de interactuar con la cadena de ADN, las que más se usan son las radiaciones gamma, y alfa. Formando un pilar importante en el tratamiento de los distintos tipos de cáncer.

2.3.9. Radioterapia Paliativa: Es un tratamiento que se utiliza en etapas avanzadas del cáncer con el objeto de aliviar los síntomas y de calmar el dolor y por ende mejorar la calidad de vida en radioterapia es usado también como parte de las emergencias radioterapéuticas, y no constituye en un tratamiento curativo.

2.3.10 Gray (Gy): Se define como la dosis absorbida de la radiación ionizante en un kilo de materia o masa que se está irradiando o lo que es lo mismo de la absorción de un Julio de energía por kilogramo de materia ($J.kg^{-1}$).

CAPITULO III. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE INVESTIGACION

Este estudio siguió un modelo observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

Es descriptivo, porque hace uso de la observación de la realidad y describe los valores y alteraciones de las variables.

Es retrospectivo, porque inicia en un momento determinado de tiempo del presente evaluando las variables en el futuro.

Es transversal, porque realiza la recolección de datos en un periodo determinado de tiempo.

3.1.1 CUMPLIMIENTOS DE OBJETIVOS

El cumplimiento de los objetivos se cumplirá al aplicar el instrumento en la hoja de recolección de datos, donde se encuentran consignadas todas las variables operacionalizadas las cuales serán procesadas en programas estadísticos para darnos los resultados finales del estudio.

3.2 POBLACION Y MUESTRA.

La población de muestra en el presente estudio estará compuesta por todos los pacientes del servicio de radioterapia del hospital Edgardo Rebagliati Martins que tienen el diagnóstico de metástasis cerebral y que recibieron radioterapia de cerebro total en tres dimensiones en un periodo comprendido entre enero del 2016 y diciembre del 2017.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Estos son todos los aspectos que deberán tener los sujetos para incluirlos en dicho estudio.

- Paciente que tienen el diagnóstico de metástasis cerebral y que recibieron radioterapia de cerebro total con la técnica de 3D con el esquema de 30 Gy en 03 Gy diarios durante 10 días, en el centro de radioterapia del hospital Edgardo Rebagliati Martins- ESSALUD, durante enero del 2016 y diciembre del 2017.
- Pacientes con diagnóstico de metástasis cerebral ya sea con técnicas de imagen o con confirmación histopatológica.
- Pacientes con dos o más metástasis cerebrales.
- Pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo.
- Pacientes que dan su consentimiento para poder realizar el estudio.
- Historias clínicas y fichas de tratamiento así con planeamiento con datos completos.
- Imágenes de contorno y planificación completas.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes irradiados con otras técnicas como Gammaknife, Cyberknife, SBRT, Tomoterapia, Protonterapia etc.
- Pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con radioterapia a cerebro total.
- Pacientes que fueron tratados con un esquema diferente al esquema de 30 Gy en 10 fracciones.
- Pacientes con una sola metástasis cerebral.
- Pacientes menores de 18 años.
- Historias clínicas y fichas de tratamientos incompletas o abandonos de tratamiento por causa médica o por fallecimiento antes de completar el esquema de tratamiento.
- Imágenes de contorno y planificación incompletas.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se tomo una población de 60 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión durante los 02 años que se siguió con el estudio.

3.3 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Este estudio necesita la operacionalización de las siguientes variables:

VARIABLE	INDICADORES	TIPO	ESCALA	INSTRUMENTO
Edad	- < 18 años. - > 18 años.	Cuantitativa	De razón	Ficha de Datos
Sexo	-Masculino. -Femenino.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
TUMOR PRIMARIO	Mama, Pulmón, Colon, Cérvix Etc.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Volumen Tumoral	> de 10 cc. < de 10 cc.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Indice de Karnosky	< de 70. > De 70.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
ECOG	ECOG de 0 a 5	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
RPA (Recursive partitioning análisis)	Clase 1 Clase 2 Clase 3	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
GPA (Graded Prognostic Assesment)	0 0.5 1	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Dosis	30 Gy en 03 Gy por día.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Metástasis Extracraneales	- Si. - No.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Sobrevida	- 1 a 3 meses. - 4 a 6 meses. - 7 a más.	Cualitativa	Nominal	Ficha de Datos
Técnica de RT en 3D	En acelerador lineal.	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos

CTV (Clinical Target Volume)	5 mm	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
PTV (Planning target Volume)	3 mm	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos

3.4 TECNICAS PARA LA RECOLECCION DE DATOS. DESCRIPCION DE LOS INSTRUMENTOS. PROCEDIMIENTOS DE COMPROBACION DE LA VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS.

3.4.1 TECNICAS PARA LA RECOLECCION DE DATOS.

En este trabajo de investigación se necesitará aplicar y recurrir a las siguientes técnicas de recolección de datos:

a) Técnica de observación: En el que se establece un vínculo estrecho entre lo observado que viene hacer el hecho y el propio investigador, y tiene como función primordial recoger información sobre el objeto que se toma en consideración. En esta técnica se usa como instrumento para la recopilación de datos una “ficha de recolección de datos”.

3.4.2 DESCRIPCION DE LOS INSTRUMENTOS

a) Ficha de recolección de datos: En la cual se anotará los datos obtenidos de las historias clínicas completas, fichas de tratamiento de radioterapia firmadas por el medico tratante y hojas de planeamiento.

b) Fichas de tratamiento de radioterapia: Son las especificaciones propias del servicio de radioterapia en las cuales figura el diagnostico las dosis de tratamiento, la técnica empleada, los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV, PTV), y un pequeño resumen de la enfermedad actual.

c) Fichas de planeamiento: en la cual figura la planificación y dosimetría de la dosis empleada esta es realizada por el físico médico.

d) Historias clínicas: Aquí se buscará los datos más importantes para realizar el siguiente estudio como los antecedentes patológicos, antecedentes familiares, terapéutica recibida de inicio y seguimiento posterior de la misma.

3.4.3 PROCEDIMIENTOS DE COMPROBACION DE VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS

En la ficha de recolección de datos, fichas de tratamiento de radioterapia, fichas de planeamiento e historias clínicas se realizará un registro sistemático, valido y confiable de los datos observables, los cuales serán útiles para darle la validez y confiabilidad de dichos instrumentos tal como se establece en la bibliografía revisada.

3.5 TECNICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

Luego de haber concluido el trabajo de campo los datos serán procesados en el programa informático IBM, SPSS Statistics versión 23.0 para poder realizar:

- a) Análisis de sobrevivencia mediante curvas de Kaplan Meier.
- b) Utilización del test de Log Rank.
- c) Comparación de escalas de tiempo de sobrevivencia en pacientes con metástasis cerebral.

3.6 ASPECTOS ETICOS

El presente proyecto de investigación resguarda los datos personales de los pacientes participantes en dicho estudio y estos resultados serán utilizados solo para fines académicos así mismo el presente trabajo deberá ser aprobado por el comité de ética del hospital Edgardo Rebagliati Martins y se realizara en los pacientes que fueron tratados en el servicio de radioterapia del mismo nosocomio.

CAPITULO IV

RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Aspectos administrativos

4.1.1 Recursos humanos.

Recurso Humano	Tipo de Apoyo
Medico radioterapéutico	Historia clínica/ Ficha de tratamiento y planeamiento.
Físico medico	Planeamiento y dosimetría
Tecnólogo medico	Posicionamiento del paciente

4.1.2 Recursos Institucionales

Institución	Tipo de apoyo
Hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins	Historias clínicas
Servicio de Radioterapia	Ficha de radioterapia
Física medica	Ficha de planeamiento y dosimetría

4.2 Presupuesto del proyecto

Las cantidades usadas fueron ínfimas por lo que se ha suprimido por considerarse datos reservados.

Concepto	Valor moneda actual (soles)
Servicio informático	0
Útiles de escritorio (Hojas, cuadernos)	0
Bibliografía	0
Movilidad	0
Lector de USB, CD, etc.	0
Pago de servicios (digitación)	0
Refrigerios y demás	0

CRONOGRAMA

	AB R	MA Y	JU N	JU L	AG O	SE T	OC T	NO V	DI C	EN E 201 7	FE B 201 7	MA R 201 7
Elaboración del proyecto	x	x										
Investigación		x	x									
Recolección de información			x	x								
Análisis de información				x	x							
Selección de información						x						
Síntesis de información							x					
Elaboración de informe final								x				

Corrección del trabajo de investigación									x	x	x	x
---	--	--	--	--	--	--	--	--	----------	----------	----------	----------

CAPITULO V

FUENTES DE INFORMACION / BIBLIOGRAFICA

- 1.- Lin x. Treatment of brain metastases J Clin Oncol. 2016; et al 33: 3475-84.
- 2.- Globocan 2020, Epidemiologia del cáncer en el mundo.
- 3.- McTyre E, Scott J, et al. Whole Brain Radiotherapy for brain metastases surg neurol Int 2016; 4:236-44.
- 4.- Sociedad española de radioterapia, SEOR 2016 290-292.
- 5.- Ahluwalia M, Vogelbaum M, et al Brain metastases and treatment F1000 prime Rep 2016; 6:114.
- 6.- Soffieti R, abaciouglu U, et al Diagnosis and tratment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neurooncology 2017:162.
- 7.- Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. Nat Rev Dis primers. 2019;5(1):5.
- 8.- Chang E, Brown P, Lo S, et al .adult CNS radiations Oncology, Springer International Publishing AG;2018.
- 9.- Planchard D, popat S, Kerr K, et al. Metastatic nonsmall cell lung cancer: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and folow-up, ann oncolo. 2018;29 :192-237.
- 10.- Nam JY, O'brien BJ. Current chemotherapeutic regimens for brain metastases treatment clin exp metastasis. 2017; 34:391-399.
- 11.- Dolgushin M., Kornienko V, Pronin I, Basic Principles of treatment of Brain Metastases. Springer, Cham; 2018.
- 12.- Trifiletti DM, Zaorsky NG, (eds). Absolute Clinical Radiation Oncology Review. Springer nature Switzerland AG; 2019.
- 13.- kaidar-person O, Chen R, (eds). Hypofractionated and Stereotactic radiation. Springer international Publishing AG;2018.

ANEXO 1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	METODOLOGIA	ANALISIS Y RECOLLECCION DE DATOS
<p>¿Cuál es la sobrevida en pacientes con metástasis cerebral que fueron tratados con radioterapia 3D a cerebro total en el Acelerador Lineal Del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD durante el periodo 2016 -2017?</p>	<p>Objetivo General: Describir la sobrevida global en los pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales y que fueron tratados con radioterapia 3D Holocraneal en el Acelerador Lineal Del Hospital Edgardo Rebagliati, Martins-ESSALUD durante el periodo 2016-2017.</p> <p>Objetivo Especifico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorar el tiempo de sobrevida de los pacientes tratados con radioterapia 3D Holocraneal con relación a los reportes de la literatura mundial. - Determinar si el índice de Karnofsky influye en la sobrevida de los pacientes que presentan metástasis cerebral en el momento del diagnóstico. 	<p>Hipótesis general: La sobrevida global en pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales tratados con radioterapia 3D en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo 2016-2017 es similar a los descritos en la literatura mundial.</p> <p>Hipótesis específicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tiempo de sobrevida de los pacientes tratados con radioterapia 3D holocraneal es similar al de los reportes descritos a nivel mundial. 	<p>Tipo de investigación: Esta investigación siguió un modelo observacional descriptivo longitudinal.</p> <p>Muestra: La muestra fue de 60 pacientes.</p> <p>Técnica e instrumentos: Se utilizo la curva de Kaplan-Meier y se corrobora los</p>	<p>Técnica de investigación y aplicación de instrumentos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión de historias clínicas. - Cuestionario. - Guía de encuesta.

	<ul style="list-style-type: none"> - Valorar si la presencia de metástasis extra craneal influye en la sobrevida de los pacientes. - Evaluar calidad de vida (QOL) de los pacientes luego de recibir radioterapia holocraneal paliativa. - Evaluar la Neurotoxicidad en pacientes que reciben radioterapia Holocraneal 3D con el esquema 30 Gy en 10 fracción. 	<ul style="list-style-type: none"> - La variación del índice de Karnofsky influye en la sobrevida de los pacientes con metástasis cerebral en el momento del diagnóstico. - La presencia de otras metástasis extra craneales influye en la menor sobrevida de vida en estos pacientes. - La calidad de vida de los pacientes que reciben radioterapia holocraneal paliativa se ve afectada luego de recibir esta terapia. - El esquema de radioterapia 30 Gy en 10 fracción produce neurotoxicidad mas que otros esquemas conocidos. 	<p>resultados con test no paramétricos.</p>	
--	---	--	---	--

CAPITULO VI

ANEXOS

Paciente:

Seguro:

1.- **EDAD:** - Mayor de 18 años.

- De 18 a 64 años.

- De 65 años a más.

2.- **SEXO:** - MASCULINO.

- FEMENINO.

3.- **PRESENCIA DE METASTASIS CEREBRALES:**

- IMAGENOLOGICO (TAC, RMN).

- HISTOLOGICO (BIOPSIA).

4.- **HISTOLOGIA DE TUMOR PRIMARIO:**

- MAMA.

- PULMON.

- COLON.

- CERVIX.

- MELANOMA.

- DESCONOCIDO.

5.- **INDICE DE KARNOFSKY:**

- MENOR DE 70.

. MAYOR DE 70.

6.- **METASTASIS EXTRACRANEALES:**

- SI.

- NO.

7.- CLASE RPA:

- I

-II

-III.

8.- CALIFICACION GPA:

- 0 a 1.

-1.5 a 2.5.

-3.

-3.5 a 4.

9.- ESTADO DEL TUMOR:

- CONTROLADO.

- NO CONTROLADO.

10.- FECHA DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA 3D HOLOCRAKEAL:

-INICIO.

-FINALIZACION.

11.- SEGUIMIENTO:

- ULTIMO CONTROL.

- FECHA DE MUERTE ESTABLECIDA.



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Ruben Eduardo CABRERA ALVAREZ
Título del ejercicio: Proyectos de Investigación (Residentado-INICIB)
Título de la entrega: SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS CEREBRAL TRA...
Nombre del archivo: PROYECTO_RT2.docx
Tamaño del archivo: 63.55K
Total páginas: 34
Total de palabras: 8,685
Total de caracteres: 46,423
Fecha de entrega: 12-dic.-2021 11:36p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 1619308418



SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS CEREBRAL TRATADOS CON RADIOTERAPIA TOTAL DE CEREBRO 3D EN EL ACELERADOR LINEAL DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016-2017.

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	5%
2	aprenderly.com Fuente de Internet	4%
3	www.dspace.uce.edu.ec:8080 Fuente de Internet	2%
4	www.elsevier.es Fuente de Internet	2%
5	www.scielosp.org Fuente de Internet	1%
6	neurosciences.com Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

