

# **SUPERVIVENCIA GLOBAL, PROGRESIÓN Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES TRATADOS MEDIANTE GAMMAKNIFE® EN BOGOTÁ, COLOMBIA**

**Fernando Salguero Rivas<sup>a</sup>, Andrés Felipe Cardona Zorrilla<sup>b</sup>, Juan Carlos Díez Palma<sup>c</sup>, Andrés Fonnegra Caballero<sup>c</sup>, Julio Roberto Fonnegra Pardo<sup>c</sup>, Jenny Paola Garzón Ruiz<sup>d</sup>, Alba Oliva Hoyos Velasco<sup>e</sup>, Sandra Milena Isaza Cuéllar<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>Universidad El Bosque, Facultad de Medicina, Postgrado Neurocirugía

<sup>b</sup>FICMAC, Oncología Clínica.

<sup>c</sup>Fundación Clínica Shaio, Neurocirugía, Radiocirugía GammaKnife

<sup>d</sup>Fundación Clínica Shaio, Departamento de Investigaciones

<sup>e</sup>Epidemiología clínica, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

**Universidad El Bosque**

**Bogotá, D.C.-Colombia**

**Febrero de 2022**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

**Facultad de Medicina**

**División de Postgrados**

**Supervivencia global, progresión y complicaciones en pacientes con metástasis cerebrales tratados mediante GammaKnife® en Bogotá, Colombia**

**Investigador Principal: Fernando Salguero Rivas**

**Investigadores Asociados: Andrés Felipe Cardona Zorrilla, Andrés Fonnegra Caballero, Juan Carlos Díez Palma, Jenny Paola Garzón Ruiz, Alba Oliva Hoyos Velasco, Sandra Milena Isaza Cuéllar.**

**Asesor clínico o temático: Julio Roberto Fonnegra Pardo**

**Asesor metodológico: Alberto Lineros**

**Asesor estadístico: Fabián Cortés**



UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Por una cultura de la vida, su calidad y su sentido

...

## **Acta de calificación y aprobación de trabajo de grado**

Los suscritos Directores de la División de Postgrados y el Programa académico, con base en los criterios científicos, metodológicos y éticos que se han establecido para tal efecto y después de haber oído el concepto de los respectivos evaluadores asignados para calificar el trabajo de grado:

**"SUPERVIVENCIA GLOBAL, PROGRESIÓN Y  
COMPLICACIONES EN PACIENTES CON METÁSTASIS  
CEREBRALES TRATADOS MEDIANTE GAMMAKNIFE® EN  
BOGOTÁ, COLOMBIA."**

Presentado como requisito parcial por el estudiante:

**Fernando Salguero Rivas**

Para optar al título de:

**Especialista en Neurocirugía**

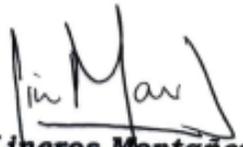
Deciden asignar la calificación final de:

**APROBADA**

Firmado en Bogotá, D.C. el 04 de marzo de 2022

**Juan Carlos Sánchez P.**  
**Director**  
**División de Postgrados**

**Gerardo Aristizabal**  
**Director Programa de**  
**Neurocirugía**

  
**Alberto Lineros Montañez.**  
**Asesor Metodológico**

## **Nota de salvedad de responsabilidad institucional**

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en el presente trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## **Agradecimiento**

En agradecimiento especial al servicio de Radiocirugía-GammaKnife y Neurocirugía de la Fundación Clínica Abood-Shaio por la valiosa colaboración brindada en la realización de este trabajo de grado. Adicionalmente, agradezco al departamento de investigaciones de la Fundación Clínica Abood-Shaio por la guía en el planteamiento, organización y ejecución de las distintas fases de la presente investigación y al Dr. Alberto Lineros de la Universidad El Bosque por su asesoría para la culminación del mismo.

## **Dedicatoria**

Con dedicación especial para mi amada esposa Alba, quien me ha acompañado con su cariño, Amor y motivación durante el tiempo de realización de este trabajo; a mi amada hija, Victoria Margarita, a quien esperamos con ansias e inmensa alegría. A mi padre, hermano y abuela, quienes me han apoyado en forma incondicional, brindándome su Amor y comprensión durante mi formación. A mis docentes en las distintas instituciones, gracias a quienes me he podido formar como un profesional íntegro. A mis amigas y amigos, por quienes la vida misma se llena de carisma y alegría, superando las adversidades.

## Guía de contenidos

Nota de salvedad de responsabilidad institucional.....	4
Agradecimiento.....	5
Dedicatoria.....	6
Lista de contenidos.....	7
Lista de tablas y gráficas.....	9
Resumen.....	1
Introducción.....	15
Marco teórico.....	16
Planteamiento del Problema.....	22
Justificación.....	23
Objetivos (general y específicos).....	24
Propósitos.....	25
Aspectos metodológicos.....	26
Metodología.....	33
Materiales y métodos.....	35
Plan de Análisis.....	36
Aspectos Éticos.....	37

Organigrama.....	38
Cronograma.....	39
Presupuesto.....	39
Resultados.....	40
Discusión.....	79
Conclusiones.....	88
Referencias.....	95

## Lista de tablas y gráficas

Tabla 1. <i>Matriz de operacionalización de variables</i> .....	28
Tabla 2. <i>Cronograma de actividades para la presente investigación</i> .....	39
Tabla 3. <i>Presupuesto para la realización de la presente investigación</i> .....	39
Tabla 4. <i>Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes intervenidos con Gamma Knife</i> .....	41
Tabla 5. <i>Mejoría clínica/imagenológica y falla terapéutica, según variables independientes evaluadas</i> .....	45
Tabla 6. <i>Supervivencia libre de progresión, retratamiento y supervivencia global, según variables independientes evaluadas</i> .....	57
Tabla 7. <i>Presentación de complicaciones y factores asociados</i> .....	72
Figura 1. <i>Organigrama de la investigación, con funciones asignadas y jerarquías respectivas</i> .....	38
Figura 2. <i>Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, según el rango de edad al momento del tratamiento</i> .....	43
Figura 3. <i>Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, en presencia de Diabetes Mellitus</i> .....	50
Figura 4. <i>Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, según el subtipo histológico del tumor primario</i> .....	50

<b>Figura 5. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, según la cantidad de lesiones tratadas.....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 6. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al volumen de la lesión más grande.....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 7. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, con base en el volumen total de las lesiones tratadas.....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 8. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, discriminado por dosis prescrita (medianas en Grays).....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 9. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, con base a manejo quirúrgico previo al tratamiento.....</b>	<b>54</b>
<b>Figura 10. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife y radioterapia previa. ....</b>	<b>54</b>
<b>Figura 11. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife según el control de la condición oncológica.....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 12. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, con base en la presencia de metástasis extracraneales.....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 13. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo con el KPS.....</b>	<b>56</b>
<b>Figura 14. Supervivencia libre de progresión en los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, según el rango de edad (en años).....</b>	<b>62</b>

<b>Figura 15. Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al subtipo tumoral.....</b>	<b>63</b>
<b>Figura 16. Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al número de lesiones tratadas..</b>	<b>64</b>
<b>Figura 17. Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al volumen de la lesión mayor...</b>	<b>65</b>
<b>Figura 18. Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con GammaKnife, de acuerdo al volumen total de lesiones tratadas.....</b>	<b>65</b>
<b>Figura 19. Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con GammaKnife, de acuerdo a la dosis de tratamiento prescrita.....</b>	<b>66</b>
<b>Figura 20. Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife por primera vez, de acuerdo a la realización de resección quirúrgica previa. ....</b>	<b>67</b>
<b>Figura 21. Supervivencia libre de progresión y radioterapia previa.....</b>	<b>67</b>
<b>Figura 22. Supervivencia libre de progresión y estado de control tumoral.....</b>	<b>68</b>
<b>Figura 23. Supervivencia libre de progresión en presencia ó ausencia de metástasis extracraneales.....</b>	<b>68</b>
<b>Figura 24. Supervivencia libre de progresión, según el puntaje funcional de Karnofsky (KPS).....</b>	<b>69</b>
<b>Figura 25. Supervivencia libre de progresión, según el tratamiento complementario recibido con quimioterapia.....</b>	<b>70</b>

<b>Figura 26. Supervivencia libre de progresión, según el tratamiento complementario recibido con terapias dirigidas.....</b>	<b>70</b>
<b>Figura 27. Supervivencia libre de progresión, según el tratamiento complementario recibido con inmunoterapia.....</b>	<b>71</b>
<b>Figura 28. Modelo Cox para análisis multivariado de Supervivencia Global.....</b>	<b>75</b>
<b>Figura 29. Modelo de Cox para análisis multivariado de la Supervivencia libre de progresión en el primer tratamiento de radiocirugía.....</b>	<b>76</b>
<b>Figura 30. Modelo de regresión logística para análisis multivariado de la Supervivencia libre de progresión en el primer tratamiento de radiocirugía.....</b>	<b>78</b>

Las metástasis cerebrales constituyen el tumor maligno más prevalente a nivel intracraneal, dado el mayor tamizaje, mejoría en la calidad en las imágenes diagnósticas y una mayor supervivencia en los pacientes con cáncer. La radiocirugía ofrece tasas de control muy altas sin deterioro cognitivo sobreagregado que se produce con la radioterapia holocraneana, permitiendo retratamiento en caso de crecimiento de las lesiones tratadas ó aparición de nuevas lesiones, sin requerir la suspensión del manejo sistémico. Se presenta la experiencia de la Fundación Clínica Shaio en 160 procedimientos para 124 pacientes, en su mayoría metástasis únicas y oligometástasis, con mayor prevalencia de cáncer de pulmón. Se obtuvo una supervivencia global media en estos grupos de 24.54 y 20.87 meses, con extremos hasta 114.27 meses. Se encontró mayor supervivencia libre de progresión en los pacientes con metástasis únicas. Se presentaron complicaciones en 22% de los primeros tratamientos realizados, aumentando hasta un 64.63% en los retratamientos. La complicación más frecuente fue el edema cerebral, seguido del aumento en la frecuencia de crisis convulsivas. La radionecrosis se presentó en 2 pacientes. La radiocirugía GammaKnife es una intervención segura y efectiva en el control de los pacientes con metástasis cerebrales, con notable incremento en la supervivencia global, posibilidad de tratamiento de rescate ante falla terapéutica y buena calidad de vida para los pacientes.

**Palabras clave:** Metástasis cerebrales; radiocirugía; GammaKnife; supervivencia.

Brain metastases are the most prevalent malignant tumor at the intracranial level, given the greater screening, improvement in the quality of diagnostic images and longer survival in cancer patients. Radiosurgery offers very high control rates without superimposed cognitive deterioration that occurs with whole-brain radiotherapy, allowing retreatment in case of growth of the treated lesions or appearance of new lesions, without requiring the suspension of systemic management. The experience of the Shaio Clinic Foundation is presented in 160 procedures for 124 patients, mostly single metastases and oligometastasis, with a higher

prevalence of lung cancer. A mean overall survival was obtained in these groups of 24.54 and 20.87 months, with extremes up to 114.27 months. Greater progression-free survival was found in patients with single metastases. Complications occurred in 22% of the first treatments carried out, increasing to 64.63% in retreatments. The most frequent complication was cerebral edema, followed by an increase in the frequency of seizures. Radionecrosis occurred in 2 patients. GammaKnife radiosurgery is a safe and effective intervention in the control of patients with brain metastases, with a notable increase in overall survival, the possibility of salvage treatment in the event of therapeutic failure, and a good quality of life for patients.

**Keywords:** Brain Neoplasms, Radiosurgery,

## **Introducción**

Las metástasis cerebrales constituyen la neoplasia intracraneal más común, presentándose hasta en 30% de los pacientes con cáncer(1). El manejo tradicional consiste en la resección con cirugía convencional y la radioterapia holocraneana, con facilidad en su administración y permitiendo el tratamiento de lesiones localizadas y a distancia, buen cubrimiento de las leptomeninges y efecto en siembras tumorales microscópicas(2). No obstante, la radioterapia holocraneana limita el inicio temprano ó la continuación de la terapia sistémica por el riesgo de toxicidad; adicionalmente conlleva al deterioro cognitivo por muerte celular, secundaria a mecanismos de sobreexcitación y leucoencefalopatía, con importante afectación en la calidad de vida en pacientes que sobrevivan por un periodo de tiempo mayor a 6 meses(3). Por otra parte, las metástasis cerebrales de tumores “radio-resistentes” presentan tasas de respuesta más bajas, llevando a mayor falla local y a distancia, por lo que el manejo con radiocirugía GammaKnife® ofrece evidencia de un excelente control de las metástasis cerebrales, en pacientes seleccionados y actualmente es considerada como el tratamiento de primera línea en las guías internacionales de la “American Society for Radiation Oncology (ASTRO)”(4), la “National Comprehensive Cancer Network (NCCN)”(5) y la “International Stereotactic Radiosurgery Society ISRS”(6), incluso como alternativa a la realización de la resección quirúrgica en casos específicos. Es un procedimiento que puede realizarse incluso en forma ambulatoria ó en

pocas fracciones, reduciendo los costos de hospitalización, complicaciones y cuidados adicionales asociados a la cirugía. Dado su perfil de seguridad por el marcado decaimiento en las dosis prescritas, la radiocirugía no contraindica la administración simultánea de tratamientos sistémicos para el control del cáncer y les permite a los pacientes el mantenimiento de una buena calidad de vida, evitando el deterioro cognitivo asociado a la radioterapia holocraneana.

### **Marco Teórico**

Las metástasis cerebrales constituyen una manifestación frecuente del cáncer asociada con peor pronóstico vital y funcional, presentándose hasta en 30% de los pacientes diagnosticados con cáncer y actualmente son la neoplasia intracraneal más común en los adultos(1). Los tumores primarios con mayor tendencia a la siembra de metástasis cerebrales son los de pulmón, mama y melanoma, sumando entre el 60 al 80% de los casos(2). La incidencia de las mismas viene en aumento dada la mayor supervivencia de los pacientes, el tamizaje imagenológico al momento del diagnóstico (estadificación) y el envejecimiento poblacional. Tradicionalmente el manejo ha consistido en la resección con cirugía convencional y la radioterapia holocraneana, la cual presenta facilidad en su administración y permite el tratamiento de las lesiones en forma local y a distancia, con buen cubrimiento de las leptomeninges, teniendo efecto en las siembras tumorales microscópicas que no se visualizan en los estudios de tratamiento, por lo que es un procedimiento ampliamente difundido dada la fácil disponibilidad de aceleradores lineales(4,7,8). No obstante, presenta una limitación para el inicio temprano ó continuación de la terapia sistémica por el riesgo de toxicidad. Adicionalmente, la presentación de

deterioro cognitivo secundario a muerte celular por sobre-excitación y leucoencefalopatía, con compromiso de los puntajes que evalúan la calidad de vida, constituyen un aspecto muy relevante para la funcionalidad de los pacientes dada la prolongación de la supervivencia(3,9).

En las últimas décadas se ha dado un cambio de paradigma hacia lograr una enfermedad controlable, ya no solamente un manejo paliativo, expandiendo el armamentario terapéutico hacia otras alternativas como la radiocirugía, las terapias dirigidas y la inmunoterapia(10–12). La elección de la modalidad de tratamiento se define mayormente por la edad (idealmente menores de 65 años), el KPS (al menos 70%), el control del tumor primario y el estado de las metástasis extracraneales; adicionalmente se ha considerado el número de metástasis intracraneales y recientemente los subtipos histológicos/moleculares de la enfermedad, cuyo entendimiento se ha logrado ampliar con la utilización de técnicas de secuenciación de nueva generación/Secuenciación exómica total (13–15).

La radiocirugía Gamma Knife es un procedimiento en la mayoría de casos ambulatorio, que se realiza bajo anestesia local, permitiendo a los pacientes reintegrarse en forma inmediata a su actividad diaria normal. Para el planeamiento de la intervención se realizan imágenes de resonancia magnética con secuencias volumétricas (de alta definición), algunas veces asociada a TAC, bajo condiciones estereotácticas. La tecnología del Gamma Knife Perfexion permite la administración de una dosis terapéutica de radiación a todas las lesiones, con mínima irradiación de las estructuras circundantes. La conformidad de las curvas de isodosis le asegura al paciente mínimos efectos secundarios con una adecuada preservación de estructuras críticas como el tallo cerebral, con muy buena respuesta tumoral, que oscila en la literatura del 70% a más del 90% de los casos (16–18),

logrando estabilización en un 20%. Entre un 7.5 al 16% pueden presentar progresión en el tiempo, que pueden retratarse, evitando la posibilidad de muerte de causa intracraneal hasta en un 92 a 96% de los casos. No obstante, las metástasis por melanoma presentan una menor respuesta, pudiendo presentar nuevas lesiones en forma más precoz (a 6 meses), hasta un 60% a 12 meses (19,20).

De este modo se ofrece un buen control tumoral, sin la neurotoxicidad o deterioro cognitivo que se presenta con la radioterapia convencional (21–23). Un efecto importante para el control tumoral de la radiocirugía es la lesión vascular indirecta, que lleva a esclerosis de los vasos sanguíneos y eventual compromiso de la irrigación tumoral (20).

La radiocirugía estereotáctica produce muy pocos efectos secundarios agudos secundarios a la radiación, como es el caso de la fatiga leve. Como efecto adverso más serio de presentación tardía, está la radionecrosis que ocasionalmente se produce en menos del 5% de los pacientes tratados, pero puede llegar a requerir manejo con resección quirúrgica y uso de antiangiogénicos cuando no responde en forma satisfactoria a los esteroides (24–26).

Aunque la no utilización de la radioterapia holocraneana puede incrementar la falla terapéutica intracraneal a distancia (27), no produce reducción de la supervivencia, con evidencia de nivel I y II que muestra una ventaja de supervivencia equivalente al uso de la radiocirugía en conjunto con radioterapia holocraneana (4,6,28). El control local cerebral ha sido reportado mayor en los grupos de tratamiento con radiocirugía (como único procedimiento ó en combinación con radioterapia holocraneana) en comparación al tratamiento único con radioterapia(29). Adicionalmente, estudios en melanoma no muestran reducción de la falla intracraneana a distancia con la radioterapia holocraneana, pero sí se produce reducción en los puntajes de calidad de vida (6,30), lo que ha llevado a que la radiocirugía estereotáctica se convierta en el estándar de manejo en pacientes con 1 a

4 lesiones y buen estado funcional, siendo recomendada por las guías de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) (4) y la *International Society of Radiosurgery* (ISRS) (6). Al tratarse de un procedimiento ambulatorio y bien tolerado, ofrece una costo efectividad mayor que el manejo combinado de radiocirugía estereotáctica y radioterapia holocraneana en pacientes con 1 a 3 lesiones e incluso pacientes que tienen hasta 10 metástasis ó supervivencias menores a 6 meses (29,31,32).

En pacientes con indicación de resección de lesiones metastásicas (usualmente por el tamaño, localización y efecto de masa), el tratamiento con radiocirugía en el lecho de la resección ha demostrado no inferioridad como terapia de salvamento, siendo una terapia adyuvante efectiva en la reducción de la falla local postquirúrgica (33,34), con tasas de control local del 10 al 80% a 1 año, con posibilidad de falla a distancia (nuevas metástasis cerebrales en otras localizaciones diferentes a las intervenidas quirúrgicamente) entre el 43 al 57% (35–37). En lesiones solitarias, el tratamiento con radiocirugía es más costo efectivo que la cirugía convencional (38,39), pudiendo tratar lesiones ubicadas en cualquier localización intracraneal. Como alternativa de manejo se ha propuesto también la realización de la radiocirugía preoperatoria, para reducir la dificultad en definir el contorno de la cavidad luego de la resección y la diseminación tumoral a través del trayecto ó a la duramadre. Por otra parte, existe evidencia de tratamiento con radiocirugía únicamente con resultados de supervivencia similares a los obtenidos por el manejo quirúrgico convencional y en algunos casos con una tasa de control tumoral a un año más alta (40). En caso de metástasis al tallo cerebral, quirúrgicamente inasequibles, la radiocirugía Gamma Knife ofrece tasas de control hasta del 82% a 1 año, con una toxicidad de aproximadamente el 7,4% (41,42).

En los pacientes con múltiples lesiones, se ha encontrado una supervivencia similar en el grupo de 2 a 4 metástasis que los pacientes con 5 a 10 (43). No hay tampoco una diferencia significativa en pacientes que tienen hasta 15 lesiones (40), por lo que se ha propuesto que el papel del volumen tumoral total (12 a 13 cm cúbicos) es más relevante que el número de metástasis (44,45). Las principales limitaciones están dadas por la tolerancia al tiempo en la mesa de tratamiento, la dosis de radiación integral (total) que recibe el encéfalo sano y la falta de mayor evidencia que soporte su utilización en pacientes con un número alto de lesiones.

Para las lesiones con diámetros mayores a 2cm, se ha propuesto la realización de radiocirugía estereotáctica en forma fraccionada, logrando un buen control local y una menor toxicidad, lo cual lo hace atractivo para el manejo de las cavidades de resección, las lesiones en zonas elocuentes y las recurrencias post radiocirugía (46–49).

Con la posibilidad del desarrollo de nuevas lesiones dadas las siembras tumorales microscópicas que no se tratan, se pueden realizar nuevas intervenciones de radiocirugía preservando la función cognitiva y la calidad de vida. Como factor pronóstico más relevante para la falla intracraneal se ha propuesto la velocidad a la que aparecen las metástasis cerebrales (50), la prescripción de bajas dosis de radiación y las lesiones por melanoma (51).

El uso conjunto con terapias dirigidas como los inhibidores de BRAF para metástasis de melanoma no tienen reporte de aumento en la toxicidad (52,53). Adicionalmente puede haber un efecto aditivo o sinérgico con la combinación de la radiocirugía estereotáctica y las terapias dirigidas ó la inmunoterapia, lo cual podría deberse a un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica inducido por la radiocirugía y la estimulación del sistema inmunológico. En pacientes con cáncer de

pulmón de célula no pequeña y EGFR mutado, tratados conjuntamente con radiocirugía y terapia dirigida, presentan mejoría de la supervivencia en comparación con los de tipo silvestre (54). Igualmente, el tratamiento con radiocirugía estereotáctica e inhibidores de BRAF en pacientes con metástasis por melanoma con dicha mutación, ofrecen aumento en las tasas de supervivencia en forma significativa (55–58). El uso conjunto de inmunoterapia con radiocirugía estereotáctica también ha demostrado incremento en la supervivencia en pacientes con metástasis por melanoma, posiblemente en relación con el efecto abscopal (58,59).

## **Planteamiento del problema**

Las metástasis cerebrales constituyen una manifestación frecuente del cáncer asociada con peor pronóstico vital y funcional, presentándose hasta en 30% de los pacientes diagnosticados con cáncer y actualmente son la neoplasia intracraneal más común en los adultos. Tradicionalmente el manejo ha consistido en la resección con cirugía convencional y la radioterapia holocraneana, la cual presenta facilidad en su administración y permite el tratamiento de las lesiones en forma local y a distancia, con buen cubrimiento de las leptomeninges, teniendo efecto en las siembras tumorales microscópicas que no se visualizan en los estudios de tratamiento. Adicionalmente su costo es bajo y presenta mayor disponibilidad de equipos (aceleradores lineales) para su ejecución, por lo que se administra ampliamente en esta población. No obstante, presenta una limitación para el inicio temprano ó continuación de la terapia sistémica por el riesgo de toxicidad. Adicionalmente, la presentación de deterioro cognitivo secundario a muerte celular por sobreexcitación y leucoencefalopatía con compromiso de los puntajes que evalúan la calidad de vida, constituyendo un aspecto muy relevante para la funcionalidad de los pacientes dada la prolongación de la supervivencia que se logra con las nuevas terapias sistémicas dirigidas/inmunoterapia. Por otra parte, en caso de recaídas locales ó a distancia, el manejo con radioterapia holocraneana no puede repetirse, limitando así las opciones disponibles.

Con nuestra investigación deseamos responder la pregunta: “¿Cuáles son los desenlaces de supervivencia, tiempo libre de progresión y complicaciones en los pacientes

con metástasis cerebrales tratados utilizando radiocirugía Gamma Knife en la Fundación Clínica Abood-Shaio?”.

### **Justificación**

La presencia de metástasis cerebrales tradicionalmente se ha considerado un factor de muy mal pronóstico en los pacientes con cáncer, asociada a deterioro neurológico y corta supervivencia. En adición, la radioterapia holocraneana lleva a deterioro cognitivo y afectación en la calidad de vida de los pacientes sometidos a dicho tratamiento y que presentan una supervivencia extendida dadas las nuevas terapias sistémicas, por lo que la utilización de otras alternativas de manejo se torna relevante. La divulgación de los resultados con referencia al control tumoral y las complicaciones en el manejo con radiocirugía Gamma Knife en nuestro país y en particular, en la ciudad de Bogotá, constituye un elemento fundamental en la promoción de esta modalidad terapéutica, en beneficio de los pacientes afectados con metástasis cerebrales, frente a la radioterapia holocraneana ó las modalidades de observación/manejo paliativo.

## **Objetivos (general y específicos)**

Determinar la supervivencia global de los pacientes tratados con Radiocirugía GammaKnife ® por metástasis cerebrales, en la Fundación Clínica Shaio.

- Caracterizar la población de pacientes tratados con radiocirugía GammaKnife y detalles de las intervenciones realizadas.
- Determinar los factores asociados a la falla terapéutica o requerimiento de retratamiento asociado a los subgrupos de la muestra.
- Establecer la incidencia de complicaciones asociadas al tratamiento y la severidad de las mismas, posterior a la realización de radiocirugía GammaKnife ® en los pacientes tratados.
- Evaluar la respuesta de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife ® y terapias dirigidas/inmunoterapia

## **Propósitos**

El propósito principal de la presente investigación fue documentar la experiencia del servicio de Radiocirugía Gamma Knife de la Fundación Clínica Abood Shaio en el manejo de las metástasis cerebrales, con énfasis en la supervivencia global y las complicaciones presentadas.

## **Aspectos Metodológicos**

### **Tipo de estudio**

El presente estudio se realizó con un diseño observacional analítico, como cohorte retrospectiva.

### **Población de referencia y muestra**

Para la descripción de los procedimientos realizados, se incluyeron todos los pacientes tratados en el servicio de radiocirugía Gamma Knife de la Fundación Clínica Abood Shaio desde el año 2010 hasta el 31 de diciembre de 2020, con diagnóstico de metástasis cerebrales. Para los análisis de supervivencia, tiempo libre de progresión y complicaciones, se tomaron los pacientes de los que se obtuvo alguna información de seguimiento, excluyendo a aquellos que no contaron con valoraciones de control ó en quienes no se pudo determinar el estado (vivo ó fallecido), con fecha límite de seguimiento al 31 de mayo de 2021.

### **Variables**

Se registraron como variables independientes los datos demográficos para cada paciente tratado. Se consideraron como posibles predictores las variables de edad, presencia de comorbilidades y el estado de la condición oncológica, como el tipo de tumor primario, el control tumoral, la presencia de metástasis extracraneales, los tratamientos sistémicos

recibidos (quimioterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia), la realización de radioterapia previa; el número de metástasis cerebrales a tratar junto con el volumen de tratamiento, las dosis de radiación prescrita, el volumen cerebral que recibe 10Gy y la dosis del tallo cerebral. Se definieron como variables de resultado el estado final del paciente (vivo o fallecido), con el tiempo de supervivencia global calculado desde la fecha de realización del primer tratamiento hasta la fecha de fallecimiento ó finalización del seguimiento, con posibilidad de datos censurados. La mejoría clínica se evidenció como la resolución ó mejoría del compromiso neurológico presente al momento de realizar la primera intervención con radiocirugía Gamma Knife. La mejoría imagenológica se consideró como la disminución en el volumen de las lesiones tratadas ó la desaparición de las mismas posterior a la radiocirugía GammaKnife. Adicionalmente, se definió la falla terapéutica ó la recaída de la condición como la presentación de cualquiera de las siguientes (en forma única ó combinada): falla local (crecimiento de las lesiones previamente tratadas, evidenciado en las resonancias cerebrales de control); falla a distancia (aparición de nuevas lesiones, diferentes a las tratadas previamente); falla local y a distancia; diseminación leptomeníngea (Evidencia de realce meníngeo sugestivo de compromiso neoplásico secundario no presente al momento del tratamiento). El tiempo de supervivencia se contó desde el momento de realizar la intervención con radiocirugía hasta la presentación de falla terapéutica (si aplica) ó el fallecimiento en caso de no documentarse progresión. El PFS6 se definió como la proporción de pacientes que alcanzaron supervivencia libre de progresión mínima de 6 meses. En caso de realizarse nuevos tratamientos (retratamientos), se definió el tipo de reintervención realizada (nueva radiocirugía GammaKnife, radiocirugía con LINAC, radioterapia holocraneana, resección quirúrgica). Como complicaciones posibles

de la radiocirugía, se definió la presentación de edema cerebral, radionecrosis o incremento en la frecuencia de las crisis convulsivas.

Se presenta con fines informativos la matriz de operacionalización de variables de la investigación “Radiocirugía GammaKnife ® en el manejo de metástasis cerebrales: Experiencia de la Fundación Clínica Shaio”:

<b>Tabla 1. Matriz de operacionalización de variables</b>				
<b>GRUPO DE VARIABLES</b> <i>(Título del grupo de variables)</i>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b> <i>(Explicación del grupo de variables)</i>	<b>DIMENSIONES</b> <i>(Subdivisión de las variables)</i>	<b>INDICADORES</b> <i>(Variables)</i>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b> <i>(Nominal, ordinal o razón/ proporción)</i>
Datos básicos	Características de identificación personal y antecedentes médicos de los pacientes tratados.	Identificación personal	numero_ingreso	CATEGÓRICA NOMINAL
			nombre_paciente	CATEGÓRICA NOMINAL
			tipo_di	CATEGÓRICA NOMINAL
			numero_di	CATEGÓRICA NOMINAL
		Características personales.	sexo	CATEGÓRICA NOMINAL
			fecha_nacimiento	RAZÓN/PROPORCIÓN
			telefono_fijo	CATEGÓRICA NOMINAL
			telefono_movil	CATEGÓRICA NOMINAL
			municipio_residencia	CATEGÓRICA NOMINAL
		Antecedentes médicos personales.	COMORBILIDAD	CATEGÓRICA NOMINAL
			Diabetes Mellitus	CATEGÓRICA NOMINAL

			OTRAS_COMORB	CATEGÓRICA NOMINAL
CONDICIÓN ONCOLÓGICA	Características del tumor primario y tratamientos previos/concomitantes recibidos	Descripción del tumor primario, histopatología, estado clínico	tumor_primario	CATEGÓRICA NOMINAL
			mutacion_EGFR	CATEGÓRICA NOMINAL
			mutacion_ALK	CATEGÓRICA NOMINAL
			mutacion_BRAF	CATEGÓRICA NOMINAL
			HER2	CATEGÓRICA NOMINAL
			RHORMONALES	CATEGÓRICA NOMINAL
			tumor_primario_controlado	CATEGÓRICA NOMINAL
			Met_extracraneal	CATEGÓRICA NOMINAL
			karnofsky	NUMERICA DISCRETA
			estadoNeurologico	CATEGÓRICA NOMINAL
		Detección de metástasis en SNC	fecha_deteccion_SNC	NUMÉRICA DISCRETA
			lesiones_iniciales	NUMÉRICA DISCRETA
		Resección quirúrgica de metástasis cerebral	cx_previa	CATEGÓRICA NOMINAL
		Tratamiento con radioterapia holocraneana	radioterapia_previa	CATEGÓRICA NOMINAL
			tipo_radioterapia	CATEGÓRICA NOMINAL
			tipo_radiocirugia	CATEGÓRICA NOMINAL
		Tratamiento sistémico	Quimioterapia	CATEGÓRICA NOMINAL

			Terapia_dirigida	CATEGÓRICA NOMINAL
			Inmunoterapia	CATEGÓRICA NOMINAL
PROCEDIMIENTO	Características del tratamiento con radiocirugía realizado a los pacientes tratados.		fecha_procedimiento	NUMÉRICA DISCRETA
			edad_procedimiento	NUMÉRICA CONTINUA
			numero_metastasis	NUMÉRICA DISCRETA
			Vol_max_lesion	NUMÉRICA CONTINUA
			vol_total_metastasis	NUMÉRICA CONTINUA
			lesionQuistica	CATEGÓRICA NOMINAL
			localizacion_metastasis	CATEGÓRICA NOMINAL
			tipo_dosis	CATEGÓRICA NOMINAL.
			numero_sesiones	NUMÉRICA DISCRETA
			dosis_tumor	NUMÉRICA CONTINUA
			isodosis_tumor	NUMÉRICA CONTINUA
			Cerebro_V10	NUMÉRICA CONTINUA
			dosis_tallo_maxima	NUMÉRICA CONTINUA
SEGUIMIENTO	Información del seguimiento realizado posterior al tratamiento, de acuerdo a las historias clínicas y llamada telefónica a los pacientes/Familiares		fecha_seguimiento	NUMÉRICA DISCRETA
		Seguimiento de supervivencia	estado_paciente	CATEGÓRICA NOMINAL
			fecha_muerte	NUMÉRICA

				DISCRETA
			causa_defunci_n	CATEGÓRICA NOMINAL
			Tiempo_libre_progresio n	NUMÉRICA CONTINUA
			Tiempo_supervivencia	NUMÉRICA CONTINUA
		Complicacion es y falla terapéutica	complicaciones	CATEGÓRICA NOMINAL
			Desc_complicacion	CATEGÓRICA NOMINAL
			fallo_tratamiento	CATEGÓRICA NOMINAL
			tipoFalla	CATEGÓRICA NOMINAL
		Retratamiento	realizacion_otro_tto	CATEGÓRICA NOMINAL
			cual_otro_tto	CATEGÓRICA NOMINAL
			tipo_Retratamiento	CATEGÓRICA NOMINAL
<i>Referencia: Archivo de autores</i>				

### Formulación de hipótesis

La radiocirugía GammaKnife® en pacientes con metástasis cerebrales aumenta la supervivencia global, con buena calidad de vida y bajo riesgo de complicaciones. El estudio fue de tipo observacional analítico por subgrupos de tratamiento.

**H<sub>0</sub>:** No hay diferencia de supervivencia global entre subgrupos por número de metástasis, tipo de tumor, volumen tratado, dosis de radiación prescrita, radioterapia previa ó inmunoterapia/terapias dirigidas.

**H<sub>a</sub>:** Existe diferencia en la supervivencia global entre cualquiera de los subgrupos por número de metástasis, tipo de tumor, volumen tratado, dosis de radiación prescrita, radioterapia previa ó inmunoterapia/terapias dirigidas.

Con relación a las complicaciones:

**H<sub>0</sub>:** No hay diferencia en la presentación de complicaciones entre subgrupos por número de metástasis, tipo de tumor, volumen tratado, dosis de radiación prescrita, radioterapia previa ó inmunoterapia/terapias dirigidas.

**H<sub>a</sub>:** Existe diferencia en la presentación de complicaciones entre cualquiera de los subgrupos por número de metástasis, tipo de tumor, volumen tratado, dosis de radiación prescrita, radioterapia previa ó inmunoterapia/terapias dirigidas.

### **Técnica de Recolección de la Información (Instrumento)**

Se diseñó un formulario electrónico en el sistema de registro REDCap de la Fundación Clínica Abood-Shaio, en el cual se ingresó la información obtenida luego de la revisión de las historias clínicas institucionales, datos del tratamiento y seguimiento telefónico de los pacientes con fecha de finalización del 31 de mayo de 2021. En el caso de pacientes fallecidos, se contactó a sus familiares cuando fue posible para completar dicha información.

## Metodología

El presente estudio se realizó con diseño observacional analítico, como una cohorte retrospectiva. Se analizaron los pacientes llevados a tratamiento con radiocirugía GammaKnife® en la Fundación Clínica Shaio desde mayo de 2010 hasta diciembre de 2020, con diagnóstico de metástasis cerebrales. Se tomó la información demográfica de cada paciente, junto con la información clínica con relación a su condición oncológica y las comorbilidades presentes. De cada procedimiento se registró la información del número de lesiones tratadas, el volumen, la modalidad de tratamiento y la dosis prescrita. La información se obtuvo mediante la revisión de los registros almacenados en RedCAP de los pacientes tratados con radiocirugía GammaKnife® en la Fundación Clínica Shaio, con diagnóstico de metástasis cerebrales; adicionalmente se completó la información con los registros en el sistema de planeación GammaPlan®, así como las historias clínicas institucionales y de los consultorios particulares de los especialistas participantes en el presente estudio. Se realizó seguimiento telefónico a los pacientes y familiares para determinar su estado vital y de salud y la posibilidad de complicaciones ó mejoría asociadas a la intervención.

El estudio se realizó conforme a los principios éticos para la investigación en humanos, consignados en la Declaración de Helsinki. El tratamiento, conservación y comunicación de los datos se hará conforme a lo dispuesto en la resolución 8430 de 1993 y la resolución 2379 de 2008 de Colombia; sólo los autores del proyecto tuvieron acceso a la historia clínica y se dio la debida protección a los datos de identificación como el nombre, fecha de nacimiento, número de documento o datos de identificación sanitaria. Se recolectaron en

forma retrospectiva la información clínica y de tratamiento de los pacientes llevados a radiocirugía GammaKnife® en la Fundación Clínica Shaio. Los pacientes a quienes se realizó la intervención concedieron la autorización para el uso de su información clínica en trabajos de investigación, con la firma del consentimiento informado, en donde queda manifiesta la confidencialidad en el manejo de la información. Adicionalmente se realizó el seguimiento telefónico con los pacientes ó sus familiares para la valoración de su estado de salud y posibles complicaciones al igual que otros tratamientos realizados, solicitando su consentimiento por vía telefónica antes de requerir dicha información. En todo momento se respetó la integridad personal de los pacientes y sus familiares.

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993: “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, la presente investigación se clasifica sin riesgo, de acuerdo con el artículo 11: “Las investigaciones sin riesgo son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención ó modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensibles de su conducta”.

## **Materiales y Métodos**

El presente estudio es de tipo observacional analítico, con diseño de cohorte retrospectiva. Se analizaron los pacientes llevados a tratamiento con radiocirugía GammaKnife® en la Fundación Clínica Shaio desde mayo de 2010 hasta diciembre de 2020, con diagnóstico de metástasis cerebrales. Se registró la información demográfica de cada paciente, junto con la información clínica con relación a su condición oncológica y las comorbilidades presentes. De cada procedimiento se registró la información del número de lesiones tratadas, el volumen, la modalidad de tratamiento y la dosis prescrita. La información se obtuvo mediante la revisión de los registros almacenados en RedCAP de los pacientes tratados con radiocirugía GammaKnife® en la Fundación Clínica Shaio, con diagnóstico de metástasis cerebrales; adicionalmente se completó la información con los registros en el sistema de planeación GammaPlan®, así como las historias clínicas institucionales y de los consultorios particulares de los especialistas participantes en el presente estudio. Se realizó seguimiento telefónico a los pacientes y familiares para determinar su estado actual y la posibilidad de complicaciones ó mejoría clínica e imagenológica asociadas a la intervención.

## **Plan de Análisis**

Se realizó la estadística descriptiva de las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central (medianas) y rangos. Las variables cualitativas dicotómicas serán descritas mediante proporciones. Las variables cualitativas politómicas se presentarán mediante frecuencias esperadas; si son menores a 5 con prueba de Fisher y si son mayores a 5 con Chi cuadrado. Para el análisis de la supervivencia global, al igual que la supervivencia libre de progresión, se utilizaron curvas de Kaplan Meier, estimando la mediana de dicha supervivencia y evaluando la diferencia entre subgrupos mediante pruebas de log-rank. Tomando los resultados que demostraron mayor significación estadística, se realizó un análisis multivariado mediante modelos de regresión de Cox para la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. La presencia de complicaciones se evaluó mediante un modelo de regresión logística para los estimadores con mayor significación estadística en el análisis bivariado.

Se utilizó la plataforma electrónica redCAP institucional como fuente y registro de los datos. Se usó el paquete estadístico STATA V16 para el análisis de los datos.

## Aspectos Éticos

El estudio se realizó conforme a los principios éticos para la investigación en humanos, consignados en la Declaración de Helsinki. El tratamiento, conservación y comunicación de los datos se hizo conforme a lo dispuesto en la resolución 8430 de 1993 y la resolución 2379 de 2008 de Colombia; sólo los autores del proyecto tuvieron acceso la historia clínica y se dio la debida protección a los datos de identificación como el nombre, fecha de nacimiento, número de documento o datos de identificación sanitaria. Se recolectó en forma retrospectiva la información clínica y de tratamiento de los pacientes llevados a radiocirugía GammaKnife® en la Fundación Clínica Shaio. Los pacientes a quienes se realizó la intervención concedieron la autorización para el uso de su información clínica en trabajos de investigación, con la firma del consentimiento informado, en donde quedó manifiesta la confidencialidad en el manejo de la información. Adicionalmente se realizó el seguimiento telefónico para valoración de su estado de salud y posibles complicaciones al igual que otros tratamientos realizados, solicitando su consentimiento por vía telefónica antes de requerir dicha información. En todo momento se respetó la integridad personal de los pacientes y sus familiares.

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993: “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, la presente investigación se clasifica sin riesgo, de acuerdo con el artículo 11: “Las investigaciones sin riesgo son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención ó modificación

intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensibles de su conducta”.

### Organigrama



**Figura 1. Organigrama de la investigación, con funciones asignadas y jerarquías respectivas.**

## Cronograma

**Tabla 2. Cronograma de actividades para la presente investigación.**

N o.	Actividad	Mes de inicio	Duración
1	REVISIÓN DE LITERATURA	01	2 MESES
2	DISEÑO DE INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	03	1 MES
2	REGISTRO DE LA INFORMACIÓN EN BASE DE DATOS (REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS Y DATOS DE TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO TELEFÓNICO)	04	2 MESES
3	ANÁLISIS BASE DE DATOS	06	2 MESES
4	REDACCIÓN DEL DOCUMENTO FINAL/PUBLICACIÓN	08	2 MESES

## Presupuesto

**Tabla 3. Presupuesto para la realización de la presente investigación.**

CONCEPTO	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Personal	Recursos propios	\$10.000.000
Software	Recursos propios	\$200.000
Materiales y Suministros	Recursos propios	\$1.500.000
Material Bibliográfico	Recursos propios	\$ 0,00
Publicaciones	Recursos propios	\$ 1.000.000
Servicios Técnicos	Recursos propios	\$500.000
TOTAL		\$ 13,200,000

## Resultados

Desde el año 2010 hasta el 31 de diciembre de 2020 se trataron con radiocirugía Gamma Knife 124 pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales, realizando 160 procedimientos en total. En un 80% de los pacientes se realizó una única intervención, mientras que 13% tuvieron un segundo tratamiento por recaída; en menor proporción de pacientes se realizaron tres y cuatro intervenciones. El número de lesiones tratadas varió entre una (lesión única), dos a cuatro (oligometástasis) y cinco lesiones o más (metástasis múltiples), con un máximo de 34 lesiones tratadas en una intervención. En esta muestra se observa preponderancia del sexo femenino y mayor prevalencia de las lesiones metastásicas por cáncer de pulmón, lo cual se aprecia claramente en la Tabla 4. En segundo lugar, se ubicaron las metástasis por cáncer de seno. Por otra parte, se presenta una amplia distribución en el rango de edad de los pacientes tratados, con una edad mínima de 11 años y una máxima de 89.9 años. Cerca del 50% de los pacientes tratados presentaron alguna comorbilidad, con una baja prevalencia de diabetes mellitus. La mayoría de los pacientes (78.95%) presentan un buen control del tumor primario dada la realización del manejo oncológico sistémico, aunque así mismo, el 83.91% tiene metástasis extracraneales. Sólo en 4 pacientes se tenía una escala funcional de Karnofsky (KPS) < 70%; en la mayoría se contó con KPS > 70%, de acuerdo con las recomendaciones internacionales para el manejo de las metástasis cerebrales con radiocirugía. En un 51.64% de los pacientes hubo focalización neurológica.

**Tabla 4. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes intervenidos con Gamma Knife**

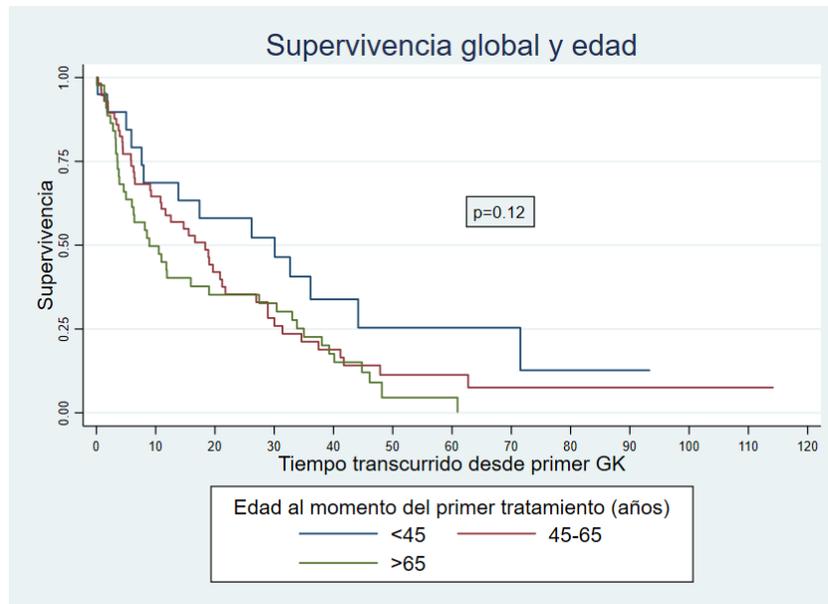
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (%), n= 124</b>
Sexo	
Masculino	46 (37.1)
Femenino	78 (62.9)
Edad (media, rango)	58.72 (11.11-89.99)
Comorbilidades (n - %)	
Si	64 (51.61)
DIABETES	11 (8.87)
Histología tumor primario	
Colorrectal	3 (2.42)
Melanoma	12 (9.68)
Mutación BRAF +	4 (36.36)
Pulmón	40 (32.26)
Mutación EGFR +	13 (39.39)
Mutación ALK +	4 (12.12)
Seno	33 (26.61)
Mutación HER2+	10 (34.48)
Receptores Hormonales	18 (62.07)
Urogenital	13 (10.48)
Esófago/Gástrico	1 (0.81)
Otros	22 (17.74)
Buen control oncológico sistémico (n=97)	76 (78.35)
Presencia de metástasis extracraneales (n=89)	75 (84.27)
Escala Funcional de Karnofsky (n=122)	
<70	4 (3.28)
≥70	115 (96.72)
Focalización neurológica	64 (51.61)

Como se aprecia en la tabla 5, la mayor proporción de pacientes tratados corresponde a los subgrupos de metástasis únicas y oligometástasis (2 a 4 lesiones). No se encontró diferencia significativa para la mejoría clínica o imagenológica, así como la falla terapéutica, entre los sexos masculino y femenino. El rango de edad mostró diferencia

significativa para la falla terapéutica, pero sin efecto en la mejoría clínica o imagenológica. Así mismo tampoco hubo un efecto significativo para la presencia de comorbilidades en el momento del tratamiento ni el origen del tumor primario. En relación al número de lesiones tratadas, en la mejoría clínica no se encontró diferencia significativa con la realización de la intervención, mientras que se presentó mejoría en las neuroimágenes de seguimiento en mayor proporción de pacientes, aunque sin significación estadística. Adicionalmente se presentó una mayor falla terapéutica en los subgrupos de pacientes con mayor número de lesiones tratadas, sin significación estadística. El tipo de lesión tratada (lecho postoperatorio, nódulo, quiste y sus múltiples combinaciones) más frecuente fue la lesión nodular, aunque no se encontró diferencia significativa para la mejoría clínica, imagenológica ó la posibilidad de falla terapéutica en comparación con los otros tipos. Del mismo modo, no hubo diferencia entre los subgrupos para localización de las lesiones tratadas ó el tipo de tratamiento realizado (dosis única vs dosis fraccionada). El rango de dosis prescrita no presenta diferencia significativa para la mejoría clínica ó la mejoría imagenológica; hay diferencia para la falla terapéutica, siendo más prevalente en el subgrupo de 18-20Gy. La dosis máxima administrada, al igual que el volumen cerebral que recibe 10Gy y la dosis máxima que recibe el tallo cerebral no mostraron diferencias en la mejoría clínica, imagenológica ó la falla terapéutica. La realización de manejo quirúrgico previo al tratamiento con radiocirugía no mostró un impacto significativo en la mejoría clínica, imagenológica ó en la posibilidad de falla terapéutica. La administración de quimioterapia posterior a la radiocirugía presentó menor falla terapéutica, mientras que las otras intervenciones estudiadas como la terapia dirigida ó la inmunoterapia no mostraron diferencias significativas. No obstante, la administración de terapias dirigidas evidenció mejoría en las neuro imágenes de seguimiento. La mayoría de los pacientes con indicación

de retratamiento fueron llevados a nueva radiocirugía, predominantemente GammaKnife y en menor proporción a radioterapia holocraneana.

En cuanto a la supervivencia global, cuyos resultados se registran en la tabla 6 y las curvas de Kaplan Meier asociadas, el rango de edad al momento del tratamiento inicial con radiocirugía no mostró una buena significación estadística, aunque la tendencia favorece una mayor supervivencia en los pacientes más jóvenes (figura 2). Se presentó el fallecimiento del 82.8% de los pacientes al momento de finalizar el seguimiento (31 de mayo de 2021), confirmando el fallecimiento por causas neurológicas en 30 de los pacientes (43.48% en donde se obtuvo información), en comparación con 39 pacientes (56.52%) que fallecieron por cualquier otra causa.



**Figura 2. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, según el rango de edad al momento del tratamiento.**

Dentro de las posibles comorbilidades presentes en los pacientes, se evaluó el efecto del diagnóstico de Diabetes Mellitus, el cual mostró un impacto significativo con una marcada disminución de la supervivencia global, aunque nuestra muestra de pacientes con dicha condición es reducida (figura 3).

**Tabla 5. Mejoría clínica/imagenológica y falla terapéutica, según variables independientes evaluadas.**

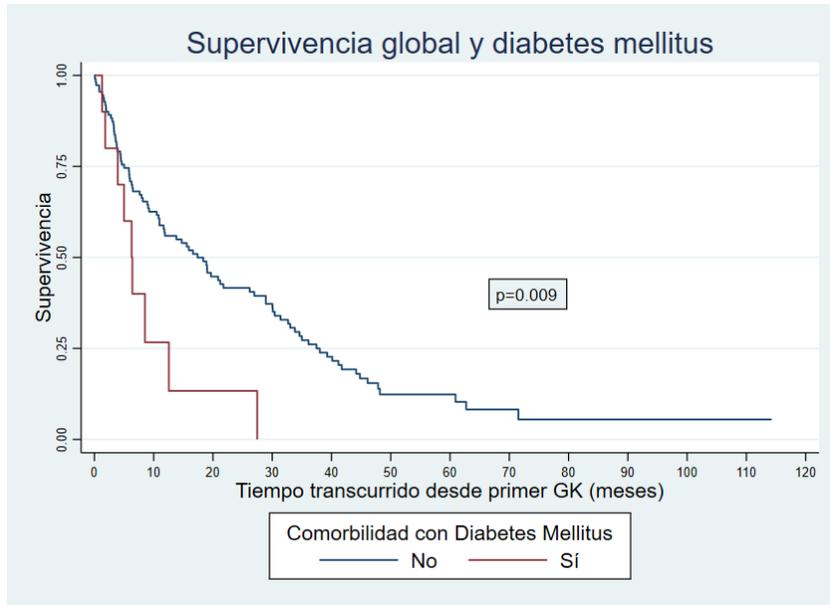
	Mejoría Clínica	p- value	Mejoría Imagen	p- value	Falla Ter.	Local	A distancia	Combinada	Diseminación leptomeningea	p-value
<b>Sexo</b>										
Femenino	27 (38.57)	0.84	41 (65.08)	0.62	40 (58.82)	3 (4.76)	20 (31.75)	10 (15.87)	4 (6.35)	0.46
Masculino	15 (36.59)		21 (60)		19 (51.35)	2 (5.56)	11 (30.56)	3 (8.33)	1 (2.78)	
<b>Edad (años)</b>										
<45	4 (22.4)	0.33	14 (77.78)	0.12	14 (77.78)	2 (11.76)	7 (41.18)	3 (17.65)	1 (5.88)	<b>0.05</b>
45-65	21 (40.38)		32 (66.67)		29 (58)	2 (4.35)	17 (36.96)	5 (10.87)	2 (4.35)	
>65	17 (41.46)		16 (50)		16 (43.24)	1 (2.78)	7 (19.44)	5 (13.89)	2 (5.56)	
<b>Comorbilidades presentes</b>										
Si	25 (43.86)	0.18	36 (72)	0.07	29 (52.73)	0	17 (32.08)	6 (11.32)	5 (9.43)	0.45
Diabetes	3 (33.33)	0.77	4 (57.14)	0.73	4 (50)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0.71
<b>Origen primario</b>										
Colorrectal	2 (100)	0.56	1 (100)	0.42	0	0	0	0	0	0.2
Melanoma	3 (27.27)		4 (40)		8 (72.73)	1 (10)	3 (30)	2 (20)	1 (10)	
Pulmón	14 (38.89)		22 (64.71)		23 (63.89)	0	13 (38.24)	6 (17.65)	3 (8.82)	
Seno	11 (37.93)		20 (71.43)		17 (58.62)	2 (7.14)	9 (32.14)	4 (14.29)	1 (3.57)	
Urogenital	4 (33.33)		6 (75)		3	0	2 (40)	0	0	

					(42.86)					
Esófago/Gástrico	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Otros	8 (38.31)		9 (52.94)		8 (40)	2 (10)	4 (20)	1 (5)	0	
<b>Metástasis tratadas</b>										
1	16 (45.71)	0.42	18 (56.25)	0.52	13 (39.39)	4 (12.5)	2 (6.25)	3 (9.38)	3 (9.38)	
2-4	14 (32.56)		24 (66.67)		27 (71.05)		18 (48.65)	6 (16.22)	1 (2.70)	
5-10	6 (28.57)		13 (65)		12 (57.14)	1 (5.26)	8 (42.11)	1 (5.26)	1 (5.26)	
11-15	3 (60)		4 (100)		3 (50)		0 1 (20)	2 (40)		0
>15	1 (20)		3 (60)		4 (80)		0 2 (50)	1 (25)		0
<b>Volumen máxima lesión</b>										
<10ml	23 (32.39)	0,203	42 (65.63)	0,626	37 (56,06)	2 (3,13)	23 (35,94)	9 (14,06)	1 (1,56)	0,738
>=10ml	17 (44.74)		20 (60.61)		22 (59,46)	3 (9,09)	8 (24,24)	4 (12,12)	4 (12,12)	
<b>Volumen total</b>										
<15ml	27 (36)	0,944	42 (62.69)	0,392	38 (55,07)	3 (4,69)	21 (32,81)	8 (12,5)	2 (3,13)	0,414
15-30ml	8 (40)		11 (57.89)		14 (70)	2 (10,53)	5 (26,32)	4 (21,05)	2 (10,53)	
>30ml	5 (35,71)		9 (81.82)		7 (50)		5 (35,71)	1 (7,14)	1 (7,14)	
<b>Tipo de Lesión</b>										
Lecho POP	2 (40)	0,424	1 (25)	0,393	2 (50)	1 (33,33)	0	0	0	0,596
Quística		0	1 (100)		1 (100)	0	1 (100)	0	0	

Quística y sólida	4 (66,67)		3 (50)		3 (50)	0	3 (50)	0	0	
Sólida	30 (37,04)		47 (65,28)		42 (54,55)	4 (5,48)	22 (30,14)	8 (10,96)	4 (5,48)	
Sólida y lecho POP	4 (25)		10 (71,43)		11 (73,33)	1 (7,14)	5 (35,71)	5 (35,71)	1 (7,14)	
<b>Localización</b>										
Supratentorial superficial	11 (44)	0,48	15 (68,18)	0,8	14 (60,87)	2 (9,52)	6 (28,57)	3 (14,29)	1 (4,76)	0,08
Supratentorial profunda	7 (46,67)		7 (53,85)		4 (28,57)	0	1 (7,14)	1 (7,14)	2 (14,29)	
Infratentorial cerebelo	.		1 (100)		1 (100)	1 (50)	0	0	0	
Infratentorial tallo cerebral	2 (50)		2 (50)		1 (25)	0	0	1 (25)	0	
Múltiple combinada	20 (30,77)		37 (64,91)		39 (63,93)	2 (3,57)	24 (42,86)	8 (14,29)	2 (3,57)	
<b>Tipo de tratamiento</b>										
Dosis única	34 (38,64)	0,564	50 (63,29)	0,68	51 (61,45)	5 (6,33)	26 (32,91)	12 (15,19)	4 (5,06)	0,12
Dosis fraccionada	6 (31,58)		11 (68,75)		8 (42,11)	0	5 (29,41)	1 (5,88)	1 (5,88)	
<b>Dosis prescrita (Gy)</b>										
15-18	15 (40,54)	0,894	20 (64,52)	0,865	12 (35,29)	2 (6,25)	5 (15,63)	2 (6,25)	1 (3,13)	<b>0,008</b>
18-20	23 (34,85)		39 (63,93)		44 (68,75)	3 (5)	24 (40)	11 (18,33)	11 (18,33)	
20-24	1 (50)		1 (100)		1 (50)	0	0	0	0	
>24	1 (50)		1 (50)		2 (100)	0	2 (100)	0	0	
<b>Dosis máxima (media, rango)</b>	35,82 (25-50)	0,19	36,68 (25-50)	0,69	36,97 (35,68-38,25)	37,75 (32,73-40)	36,73 (25-50)	37,31 (25,71-40)	35,9 (27,5-40)	0,2

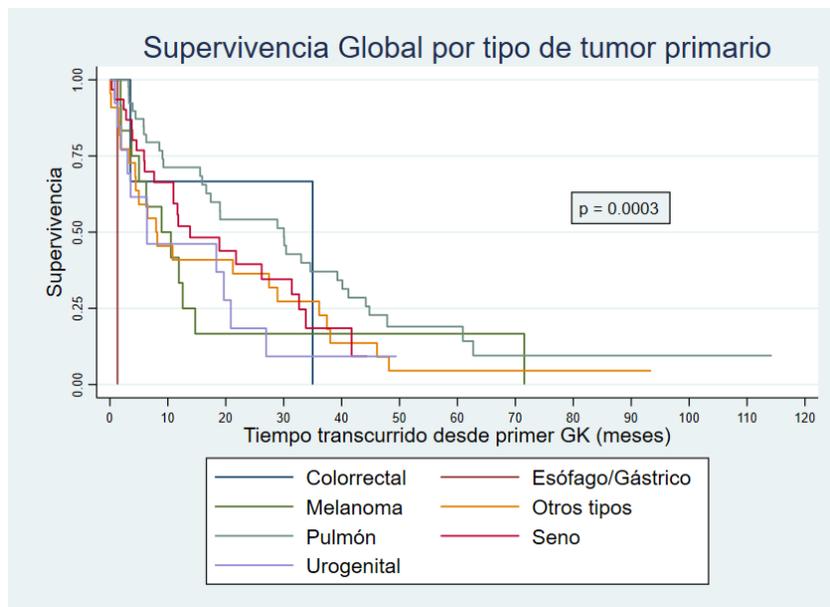
<b>Vol. cerebral 10Gy</b>	35,42 (25,71-45,12)	0,87	36,92	0,61	38,78 (30,53-47,03)	48,5 (14,6-90,1)	34,72 (1,7-142)	44,59 (7,3-118)	44,44 (7,5-110)	0,44
<b>Dosis tallo máx (media)</b>	3,12 (1,94-4,31)	0,99	3,37 (2,46-4,28)	0,93	2,99 (2,15-3,82)	3,78 (0,5-13)	2,88 (0-12)	3,83 (0-16)	1,32 (0,1-3,3)	0,25
<b>Cirugía previa</b>										
Si	10 (37,04)	0,97	13 (54,17)	0,25	15 (60)	2 (9,52)	5 (23,81)	4 (19,05)	2 (9,52)	0,752
<b>Radioterapia previa</b>										
Sí	5 (38,46)	0,89	7 (53,85)	0,42	11 (84,62)	2 (16,67)	3 (25)	3 (25)	2 (16,67)	<b>0,033</b>
No	35 (36,46)		55 (65,48)		48 (53,33)	3 (3,53)	28 (32,94)	10 (11,76)	3 (3,53)	
<b>Terapia Sistémica</b>										
Quimioterapia pre	9 (30)	0,37	19 (70,37)	0,41	19 (63,33)	2 (6,9)	10 (34,48)	5 (17,24)	1 (3,45)	0,426
Quimioterapia post	18 (36)	0,9	36 (73,47)	0,08	36 (75)	4 (8,51)	18 (38,3)	10 (21,28)	2 (4,26)	<b>0,002</b>
Terapia dirigida pre	2 (14,29)	0,06	13 (92,86)	<b>0,01</b>	10 (76,92)	0	7 (53,85)	2 (15,38)	1 (7,69)	0,12
Terapia dirigida post	10 (27,03)	0,16	39 (83,33)	<b>0,004</b>	26 (70,27)	1 (2,78)	18 (50)	4 (11,11)	3 (8,33)	0,076
Inmunoterapia pre	2 (40)	0,85	4 (80)	0,43	2 (40)	0	1 (20)	1 (20)	0	0,44
Inmunoterapia post	5 (29,41)	0,61	12 (75)	0,36	9 (56,25)	0	6 (37,5)	2 (12,5)	1 (6,25)	0,81
<b>Control sistémico</b>										
Si	22 (32,35)	0,19	40 (63,49)	0,18	40 (65,57)	4 (6,78)	20 (33,9)	9 (15,25)	4 (6,78)	0,38
No	8 (50)		10		8	1	6 (40)	1 (6,67)	0	

			(83,33)		(53,33)	(6,67)				
<b>Met. extracraneal</b>										
Si	26 (40,63)	0,4	35 (61,4)	0,37	36 (60)	4 (7,02)	22 (38,6)	6 (10,53)	1 (1,75)	0,24
No	4 (28,57)		9 (75)		6 (42,86)	0	2 (14,29)	4 (28,57)	0	
<b>KPS</b>										
<70		0	2 (100)	0,283	2 (66,67)	1 (33,33)	0	0	1 (33,33)	0,74
>=70	40 (38,1)		60 (63,16)		57 (57)	4 (4,26)	31 (32,98)	13 (13,83)	4 (4,26)	
<b>Focalización neurológica</b>										
Si	29 (50)	<b>0,002</b>	25 (52,08)	<b>0,016</b>	22 (40,74)	3 (5,88)	9 (17,65)	6 (11,76)	2 (3,92)	<b>0,000</b>
No	11 (21,57)		37 (75,51)		37 (75,51)	2 (4,35)	22 (47,83)	7 (15,22)	3 (6,52)	



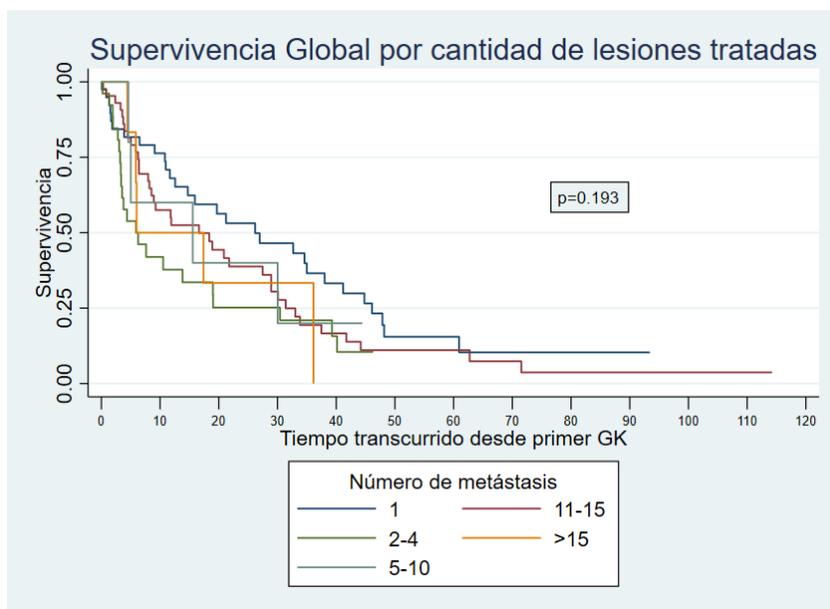
**Figura 3. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, en presencia de Diabetes Mellitus.**

Los pacientes con metástasis producidas por pulmón, melanoma y los tumores menos frecuentemente tratados en nuestra serie (agrupados como “otros”) presentaron una mayor supervivencia, como se muestra en la figura 4.



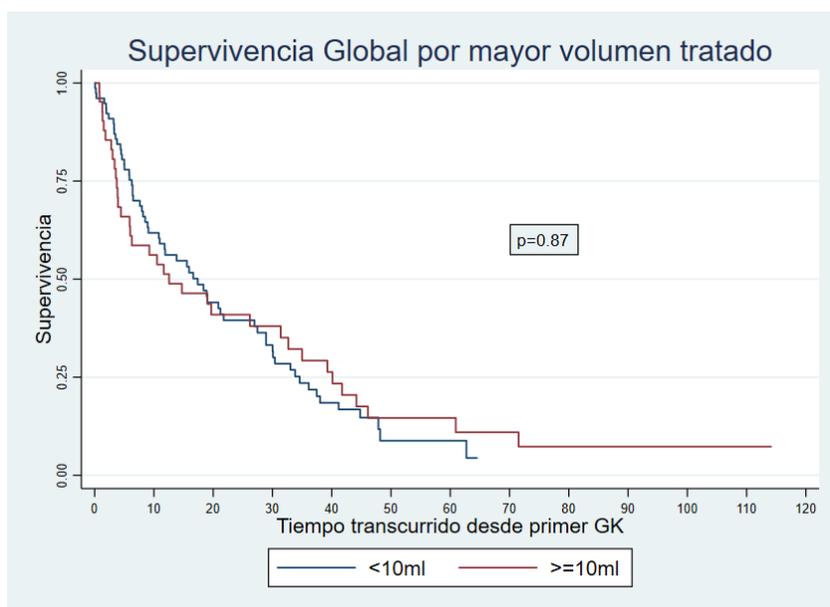
**Figura 4. Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, según el subtipo histológico del tumor primario.**

Con relación al número de metástasis tratadas, se evidenció una extensión de la supervivencia global en promedio de 24.54 meses en el subgrupo de metástasis únicas (aunque con valores extremos hasta 93 meses), mientras que las oligometástasis presentaron una supervivencia promedio de 20.87 meses (con un valor extremo hasta 114.27 meses). En los subgrupos de más de 5 lesiones metastásicas, la media de supervivencia fue superior a los 14 meses. No obstante, no hubo significación estadística para el análisis por subgrupos, como puede apreciarse en la figura 5. La mayoría de los pacientes tratados presentó fallecimiento de cualquier causa (no solamente por progresión oncológica cerebral), dado que se trata en su mayoría de una condición oncológica avanzada.

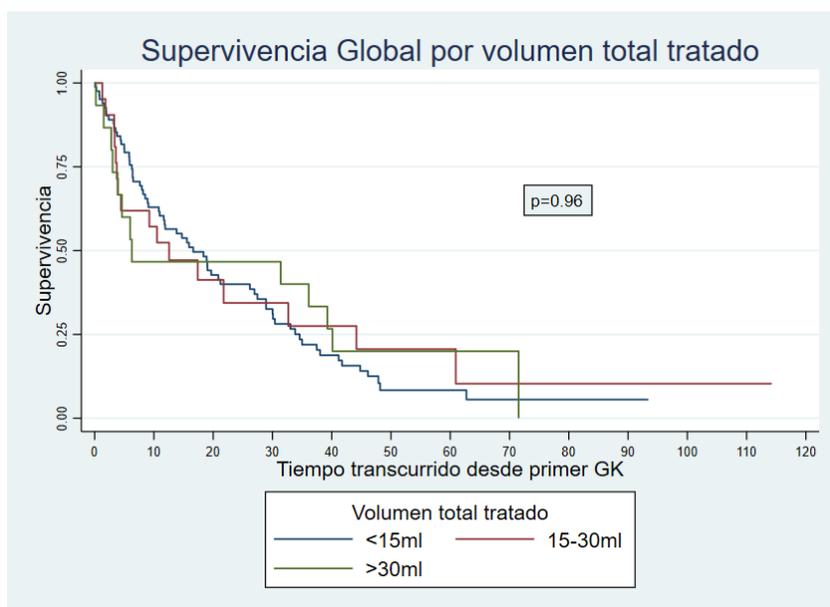


**Figura 5.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, según la cantidad de lesiones tratadas.*

El volumen de la máxima lesión tratada no presentó diferencia significativa en nuestra serie de pacientes, ni tampoco el volumen total de las lesiones tratadas, como se representa en las figuras 6 y 7.

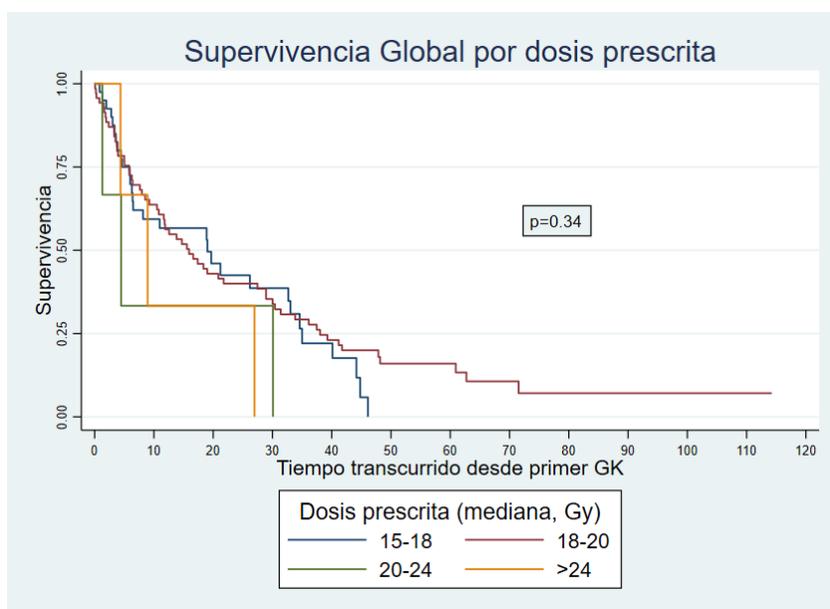


**Figura 6.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al volumen de la lesión más grande.*



**Figura 7.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, con base en el volumen total de las lesiones tratadas.*

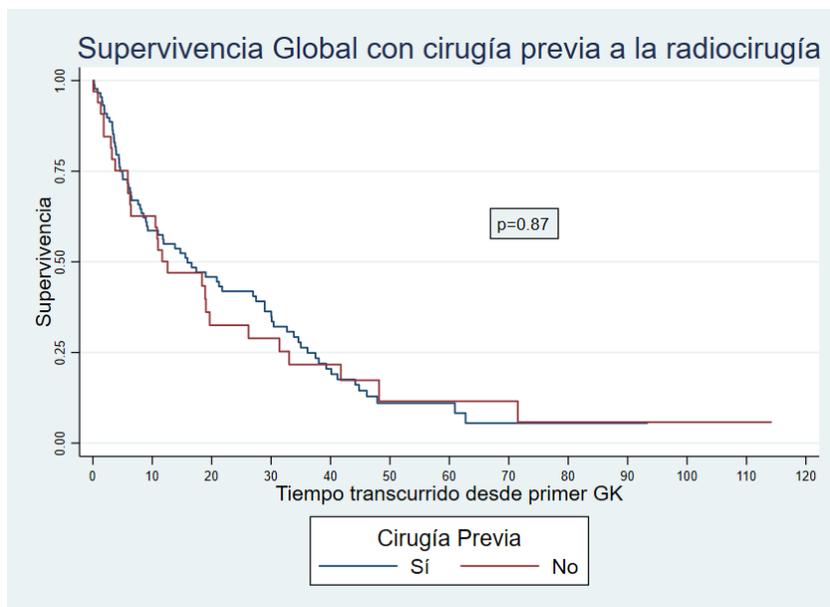
La dosis de tratamiento (radiación) prescrita en la primera intervención de los pacientes evaluados, no impactó en forma significativa la supervivencia global, evidenciando los valores máximos más significativos en los subgrupos de 18-20Gy y 20-24Gy (tabla 6 y figura 8).



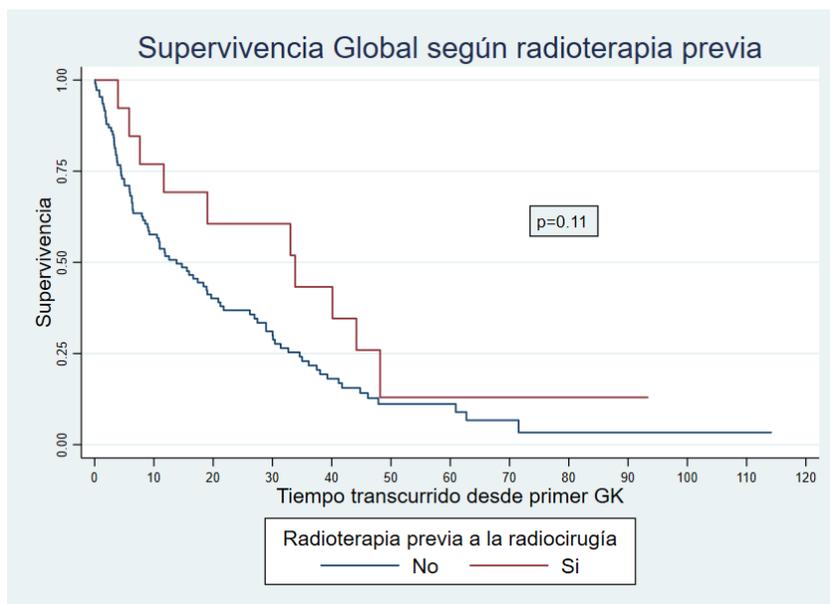
**Figura 8.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, discriminado por dosis prescrita (medianas en Grays).*

En relación al manejo previo con resección quirúrgica de las metástasis, no se encontró una diferencia significativa entre los pacientes que fueron sometidos a cirugía antes de la primera intervención de radiocirugía y los que se manejaron directamente con radiocirugía (figura 9). Del total de pacientes tratados, sólo 11 recibieron manejo con radioterapia holocraneana previo a la primera intervención de radiocirugía Gamma Knife, sin presentar un impacto significativo en la supervivencia global (para un alfa del 5%) al momento de realizar el análisis de Kaplan Meier. En la comparación de las medias se

presenta diferencia significativa, aunque el poco volumen de pacientes no permite establecer una relación con la validez suficiente (tabla 6).

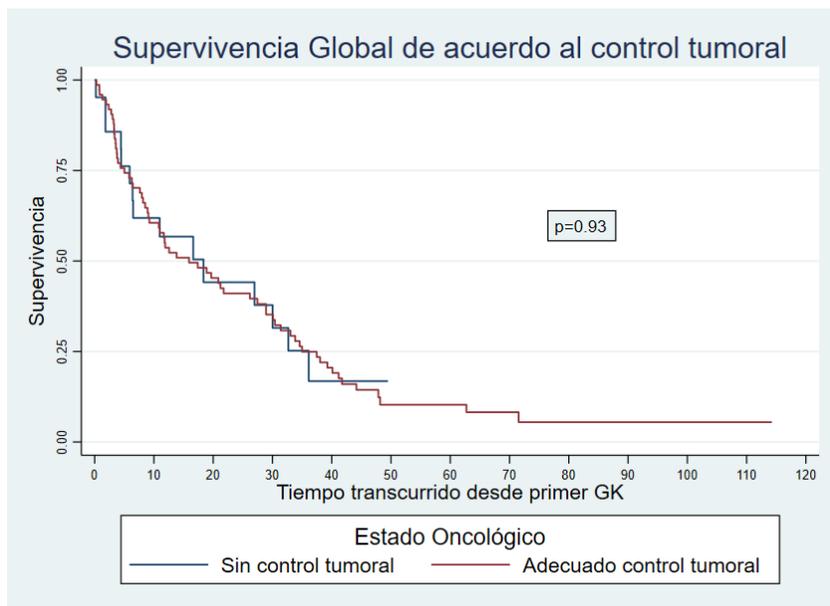


**Figura 9.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, con base a manejo quirúrgico previo al tratamiento.*

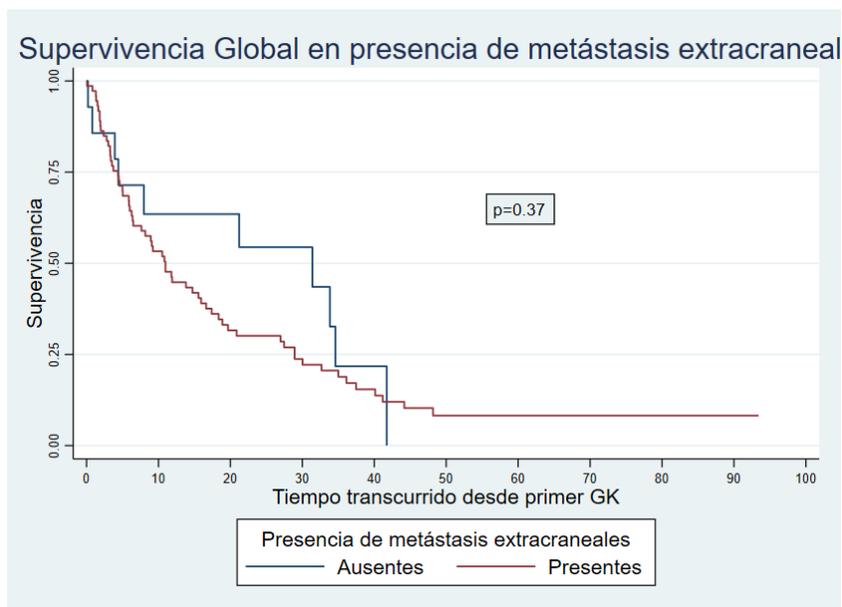


**Figura 10.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife y radioterapia previa.*

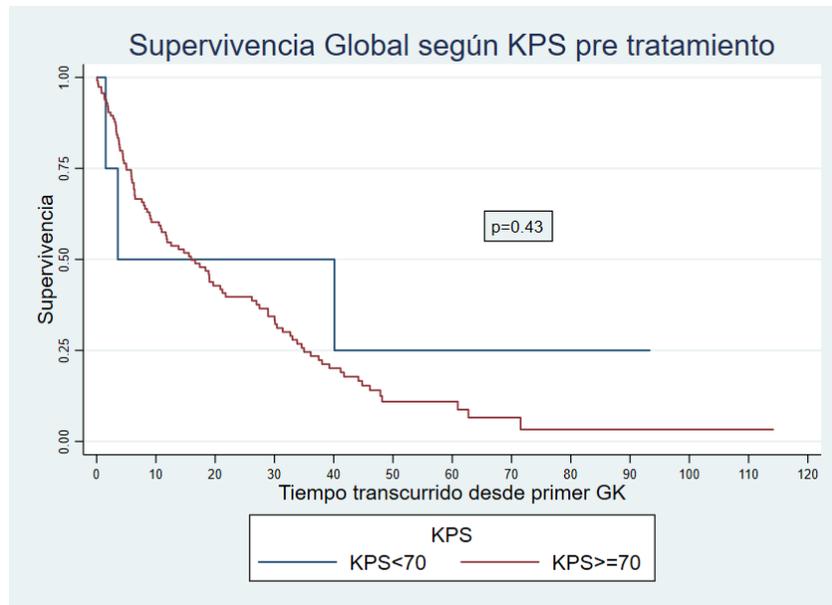
Por otra parte, el estado del control tumoral (condición sistémica) no presentó impacto en la supervivencia global, al igual que la presencia de metástasis extracraneales (tabla 6 y figuras 11 y 12).



**Figura 11.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife según el control de la condición oncológica.*



**Figura 12.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, con base en la presencia de metástasis extracraneales.*



**Figura 13.** *Supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo con el KPS.*

Con relación al puntaje funcional de Karnofsky, la supervivencia global no mostró diferencia significativa entre los pacientes con puntajes inferiores a 70 y los valores superiores, aunque la representación para pacientes con KPS < 70 es mucho menor que aquellos con KPS >= 70, dado que sólo se trataron 4 pacientes con bajo KPS como medida netamente paliativa, dadas las indicaciones claras del tratamiento con radiocirugía GammaKnife (figura 13 y tabla 6).

**Tabla 6. Supervivencia libre de progresión, retratamiento y supervivencia global, según variables independientes evaluadas.**

	PFS6	p-value	Re-tto	Cirugía	Rcx GK	Rcx LINAC	Rtx H.	p-value	Super. Global	p-value
<b>Sexo</b>										
Femenino	38 (55.88)	0.55	27 (43.55)	2 (2.56)	18 (23.08)	0	10 (12.82)	0.39	20.35	0.39
Masculino	20 (50)		11 (34.38)	1 (2.17)	9	1 (2.17)	1 (2.17)		19.26	
<b>Edad (años)</b>										
<45	12 (60)	0.39	10 (62.5)	2 (9.09)	7 (31.82)	1 (4.55)	2 (9.09)	0.13	27.12	0.17
45-65	30 (57.69)		15 (34.09)	1 (1.72)	13 (22.41)	0	2 (3.45)		19.46	
>65	16 (44.44)		13 (38.24)	0	7 (15.91)	0	7 (15.91)		17.31	
<b>Comorbilidades presentes</b>										
Si	31 (56.36)	0.57	22 (45.83)	1 (1.56)	15 (23.44)	0	8 (12.5)	0.28	21.6	0.83
Diabetes	2 (33.33)	0.3	2 (28.57)	0	1 (9.09)	0	1 (9.09)	0.51	8.03	<b>0.025</b>
<b>Origen primario</b>										
Colorrectal	2 (100)	0.36	0	0	0	0	0	0.45	18.83	<b>0.028</b>
Melanoma	3 (30)		5 (50)	0	3 (25)	0	2 (16.67)		14.4	
Pulmón	22 (62.86)		14 (45.16)	0	10 (25)	0	5 (12.5)		23.47	
Seno	15 (51.72)		12 (46.15)	1 (3.03)	10 (30.3)	0	2 (6.06)		15.99	
Urogenital	5 (45.45)		1 (14.29)	1 (7.69)	1 (7.69)	0	0		13.12	
Esófago/Gástrico	.		.	0	0	0	0		0	
Otros	11 (52.38)		6 (33.33)	1 (4.55)	3 (13.64)	1 (4.55)	2 (9.09)		19.68	
<b>Número de metástasis</b>										
1	26 (70.27)		9 (30)		5 (12.5)	1 (2.5)	3 (7.5)		24,54 (0,07-93,43)	0,29

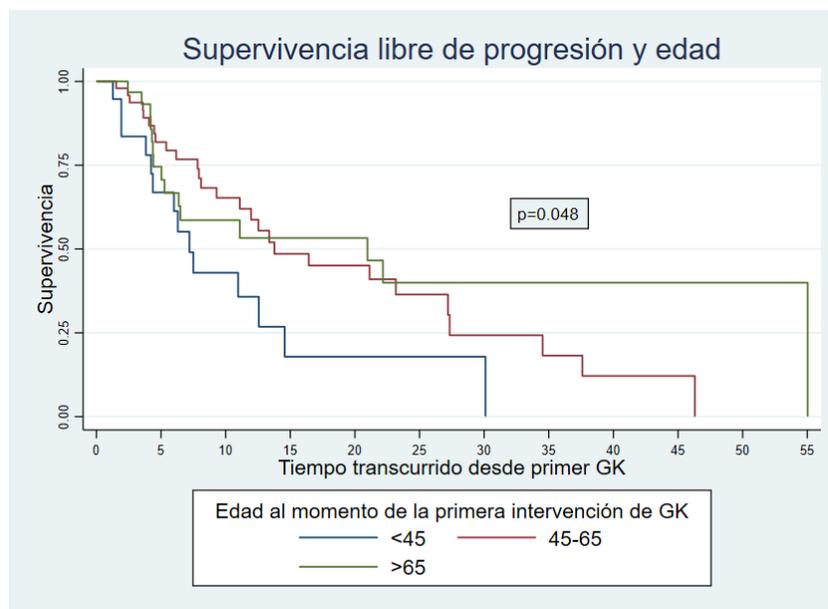
2-4	22 (53.66)		17 (43.59)		12 (26.67)		5 (11.11)		20,87 (0,3-114,27)	
5-10	4 (20)		8 (42.11)		6 (23.08)		3 (11.54)		14,93 (0,2-46,3)	
11-15	3 (50)		3 (50)		3 (50)		0		15,61 (4,43-36,13)	
>15	3 (75)		1 (20)		1 (20)		0		19,93 (4,6-44,7)	
<b>Volumen máx. lesión</b>										
<10ml	41 (56.94)	0,339	24 (37,5)	1 (1.27)	17 (21.52)		0 8 (10.13)	0,757	19,02 (0,07-64,63)	0,4
≥10ml	17 (47.22)		14 (40)	2 (4.65)	10 (23.26)	1 (2.33)	3 (6.98)		22,29 (0,8-114,27)	
<b>Volumen total</b>										
<15ml	43 (58,11)	0,365	23 (35,94)	2 (2,38)	15 (17,86)	1 (1,19)	8 (9,52)	0,868	19,79 (0,07-93,43)	<b>0,04</b>
15-30ml	9 (47,37)		9 (42,86)	1 (4,55)	7 (31,82)		0 2 (9,09)		20,22 (1,27-114,27)	
>30ml	6 (40)		6 (42,86)		0 5 (31,25)		0 1 (6,25)		22,19 (0,2-71,53)	
<b>Tipo de Lesión</b>										
Lecho POP	4 (80)	0,659	1 (33,33)		0 1 (16,67)		0 0	0,394	24,49	0,09
Quística	1 (100)		1 (100)		0 1 (100)		0 0		62,73	
Quística y sólida	3 (50)		2 (40)		0 1 (16,67)		0 1 (16,67)		20,07	

Sólida	42 (52,5)		25 (33,33)	3 (3,3)	18 (19,78)	1 (1,1)	7 (7,69)		18,95	
Sólida y lecho POP	8 (50)		9 (60)	0	6 (33,33)	0	3 (16,67)		22,37	
<b>Localización</b>										
Supratentorial superficial	16 (69,57)	<b>0,032</b>	11 (52,38)	2 (7,14)	8 (28,57)	1 (3,57)	2 (7,14)	<b>0,031</b>	32,2	<b>0,008</b>
Supratentorial profunda	9 (56,25)		2 (15,38)	0	1 (6,25)	0	1 (6,25)		16,44	
Infratentorial cerebelo	2 (100)		1 (100)	1 (33,33)	1 (33,33)	0	0		19,58	
Infratentorial tallo cerebral	4 (100)		0	0	0	0	0		29,46	
Múltiple combinada	27 (42,86)		24 (39,34)	0	17 (23,94)	0	8 (11,27)		16,1	
<b>Tipo de tratamiento</b>										
Dosis única	45 (51,14)	0,229	34 (42,5)	3 (2,97)	23 (22,77)	1 (0,99)	11 (10,89)	0,28	20,96	0,48
Dosis fraccionada	12 (66,67)		4 (22,22)	0	4 (21,05)	0	0		17,38	
<b>Dosis prescrita</b>										
15-18	18 (50)	0,833	18 (50)	8 (24,24)	2 (4,88)	0	1 (2,44)	0,5	16,99 (0,83-46,1)	0,15
18-20	36 (56,25)		36 (56,25)	28 (45,9)	1 (1,39)	1 (1,39)	8 (11,11)		23,13 (0,07-114,27)	
20-24	1 (50)		1 (50)	1 (50)	0	0	1 (33,33)		11,96 (1,3-30,1)	
>24	1 (33,33)		1 (33,33)	1 (50)	0	0	1 (33,33)		13,42 (4,37-	

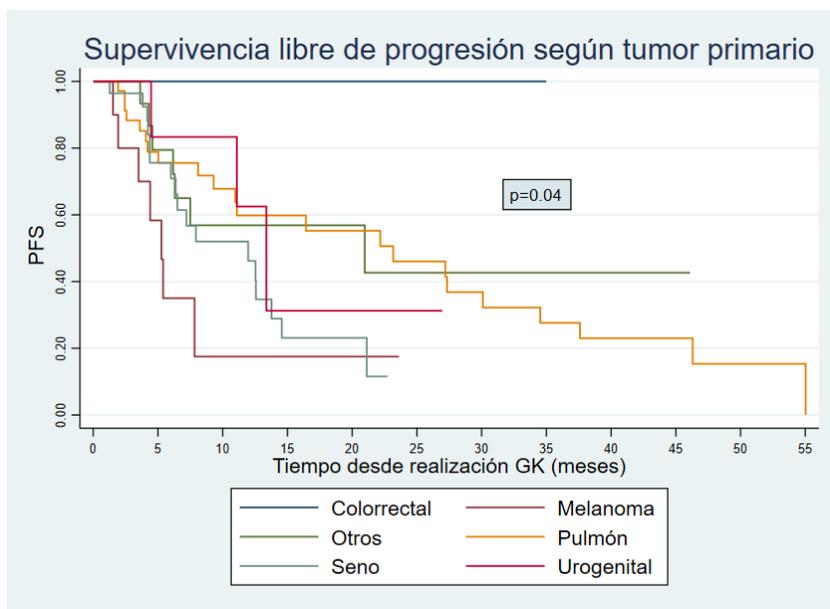
									26,97)	
<b>Vol. cerebral 10Gy</b>	29,67 (22,3-37,04)	<b>0,03</b>	38,67 (27,07-50,26)	33,57 (7,9-60)	46,21 (1,7-142)	32,8	23,27 (2,8-52)	0,96	-	-
<b>Dosis tallo máx. (Gy)</b>	3,17 (2,24-4,1)	0,8	2,65 (1,76-3,54)	4,5 (0-13)	2,92 (0-13)	0,5	2,36 (0,1-5,4)	0,17	-	-
<b>Cirugía previa</b>	15 (55,56)	0,82	10 (45,45)	0	7 (22,58)	0	3 (9,68)	0,4	20,99	0,79
<b>Radioterapia previa</b>										
Sí	7 (58,33)	0,733	7 (63,64)	1 (7,14)	4 (28,57)	1 (7,14)	2 (14,29)	0,17	30,99	<b>0,04</b>
No	51 (53,13)		31 (35,23)	2 (1,85)	23 (21,3)	0	9 (8,33)		18,85	
<b>Manejo Sistémico</b>										
Quimioterapia pre	14 (46,67)	0,363	11 (44)	0	8 (23,53)	0	3 (8,82)	0,67	17,4 (16,5-23,84)	0,36
Quimioterapia post	31 (62)	0,23	23 (53,49)	2 (3,77)	16 (30,19)	1 (1,89)	6 (11,32)	0,15	26,05 (19,36-32,73)	<b>0,01</b>
Terapia dirigida pre	10 (66,67)	0,32	6 (46,15)	0	5 (33,33)	0	1 (6,67)	0,7	23,1 (15,03-31,17)	0,56
Terapia dirigida post	28 (73,68)	0,007	19 (55,88)	1 (2,5)	12 (30)	0	7 (17,5)	<b>0,05</b>	23,01 (18,07-28,11)	0,34
Inmunoterapia pre	3 (60)	0,8	2 (50)	0	1 (20)	0	2 (40)	0,71	18,08 (1,54-34,61)	0,82
Inmunoterapia post	11 (64,71)	0,45	5 (35,71)	0	2 (11,76)	0	4 (25,53)	0,55	21,68 (14,45-28,9)	0,81

<b>Control del tumor primario</b>										
Si	36 (55,38)	0,83	28 (46,67)	1 (1,33)	18 (24)	1 (1,33)	10 (13,33)	0,662	22,54	0,41
No	10 (52,63)		5 (35,71)	2 (10)	5 (25)	0	0		18,11	
<b>Metástasis extracraneales</b>										
Si	28 (43,08)	0,054	22 (36,67)	3 (4,11)	16 (21,92)	1 (1,37)	5 (6,85)	0,078	17,2	0,76
No	10 (71,43)		4 (30,77)	0	4 (28,57)	0	0		18,75	

El análisis de la supervivencia libre de progresión para los pacientes llevados a la primera intervención de GammaKnife, evaluando el rango de edad al momento de realizar la primera intervención con radiocirugía, mostró una diferencia significativa que favorece una mayor supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes con edades mayores a 65 años (figura 14). Al realizar el análisis por tipos de tumor primario (figura 15), se evidenció un aumento significativo en las curvas de supervivencia libre de progresión para los pacientes con metástasis de cáncer de pulmón y otros tumores menos frecuentes.

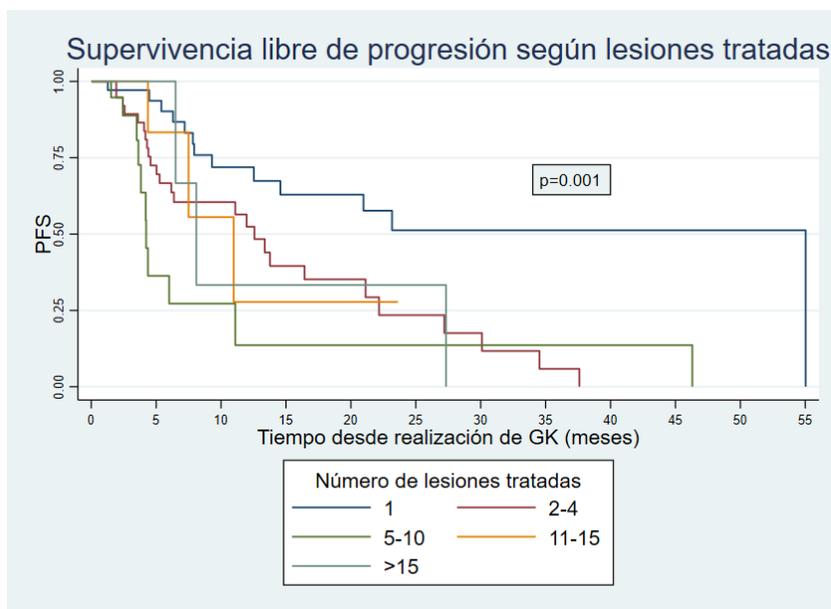


**Figura 14.** *Supervivencia libre de progresión en los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, según el rango de edad (en años).*



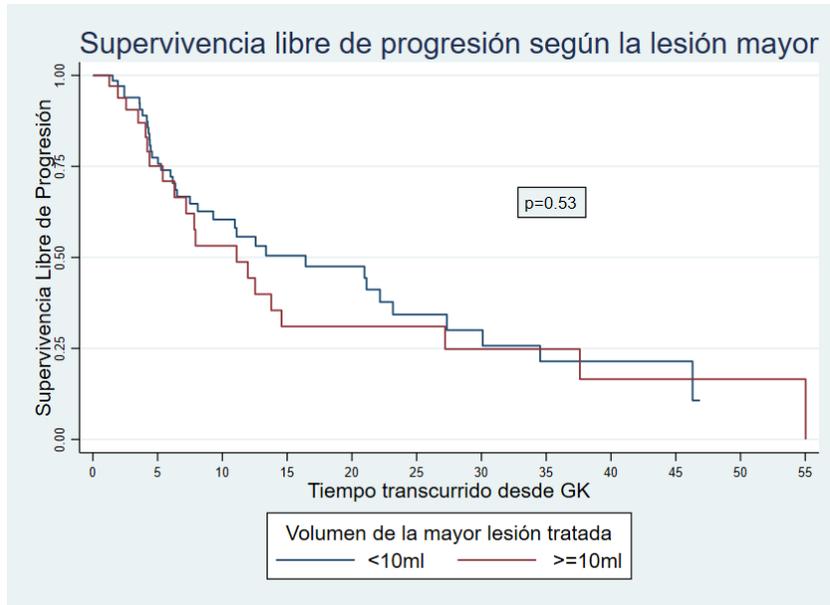
**Figura 15.** *Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al subtipo tumoral.*

La supervivencia libre de progresión a los 6 meses entre los subgrupos por número de metástasis tratadas fue estadísticamente significativa (tabla 6), siendo consistente con las curvas de supervivencia por número de lesiones tratadas en el análisis de Kaplan-Meier (Figura 16), favoreciendo un mayor periodo libre de progresión para los pacientes llevados al primer procedimiento de radiocirugía con metástasis únicas; el comportamiento de las mismas curvas para los otros subgrupos (con 2 o más lesiones) fue muy similar.

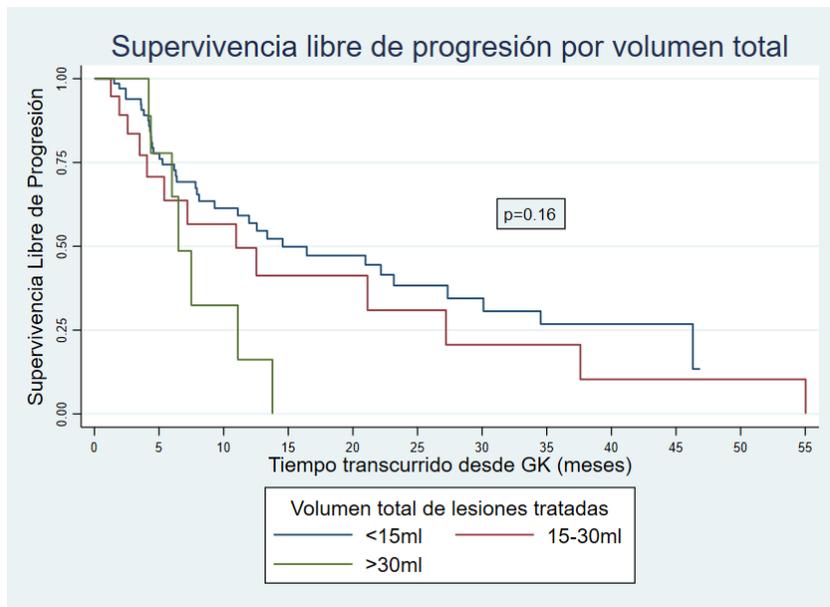


**Figura 16.** *Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al número de lesiones tratadas.*

El volumen de la máxima lesión no mostró diferencia significativa para el aumento en la supervivencia libre de progresión a los 6 meses ni en las curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión (tabla 6 y figura 17). No obstante, el análisis de subgrupos para el volumen total de lesiones tratadas en la primera intervención mostró un incremento en las curvas de supervivencia libre de progresión para las lesiones menores de 15ml, mientras que la menor supervivencia libre de progresión se ve con los volúmenes totales iguales ó superiores a 30ml (figura 18).



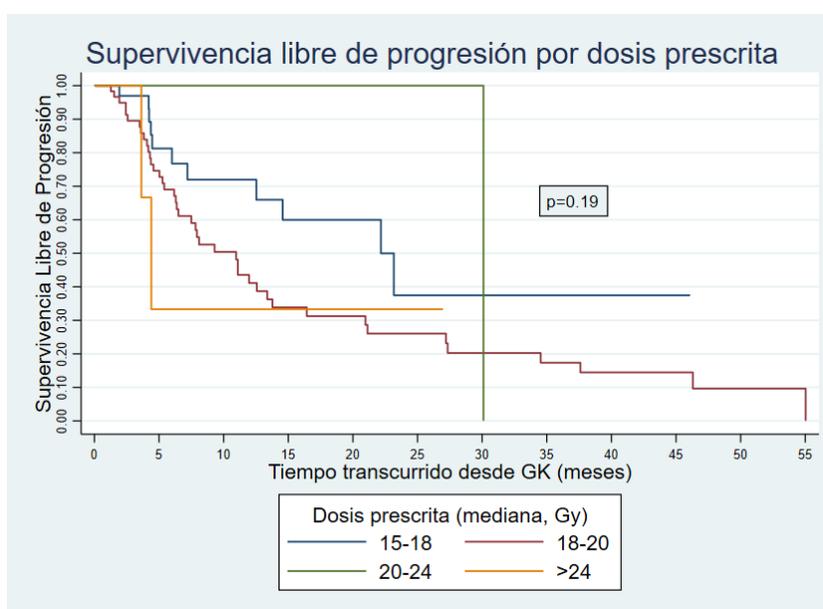
**Figura 17.** *Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al volumen de la lesión mayor.*



**Figura 18.** *Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo al volumen total de lesiones tratadas.*

La supervivencia libre de progresión a los 6 meses mostró diferencia significativa entre las distintas localizaciones de las metástasis tratadas, al igual que la realización de otro tratamiento (retratamiento) y la supervivencia global.

No hubo diferencia por el tipo de tratamiento ni la dosis prescrita (dosis mediana en Gy, según plan de tratamiento) en el análisis de Kaplan Meier (figura 19).

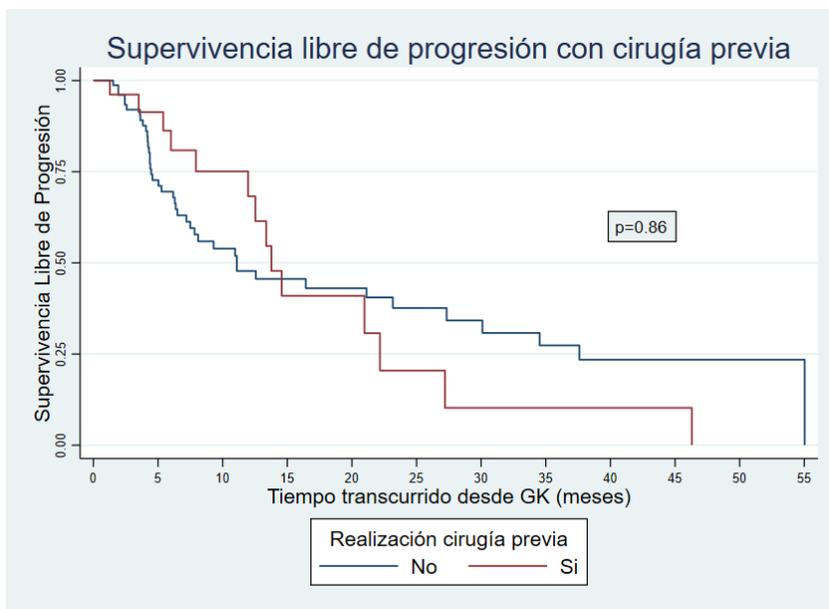


**Figura 19.** *Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife, de acuerdo a la dosis de tratamiento prescrita.*

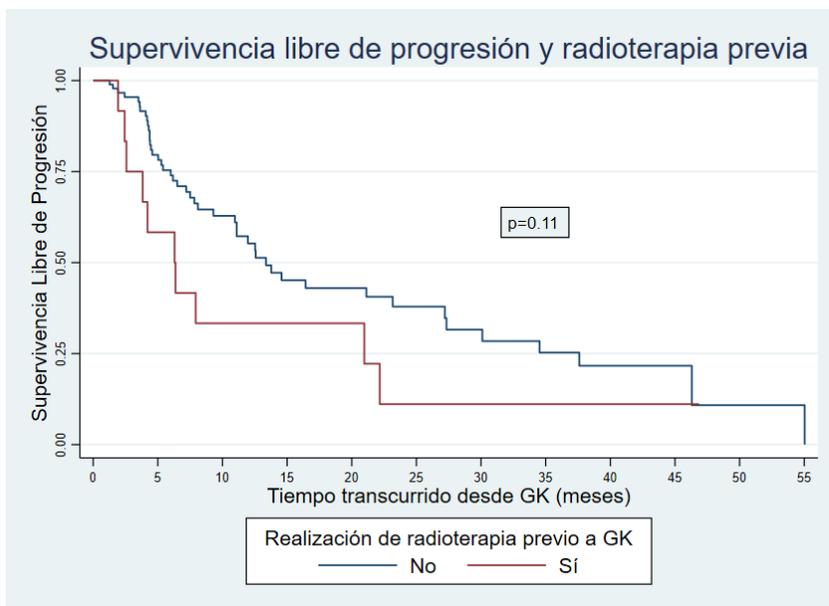
Con relación al volumen cerebral 10Gy, se presentó una diferencia significativa en la mejoría clínica, sin otro efecto en retratamiento ó supervivencia global; tampoco se encontró diferencia para la dosis del tallo máxima.

La realización de cirugía previa a la radiocirugía no impactó la supervivencia libre de progresión a los 6 meses ni el análisis de Kaplan Meier para la misma (figura 20). Así

mismo, tampoco se observó diferencia significativa en el análisis de la radioterapia previa (figura 21).

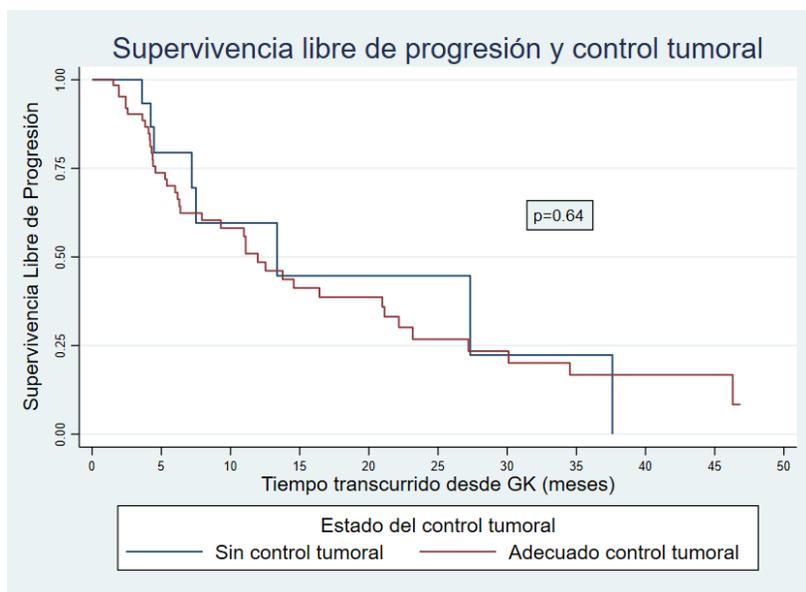


**Figura 20.** *Supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía GammaKnife por primera vez, de acuerdo a la realización de resección quirúrgica previa.*

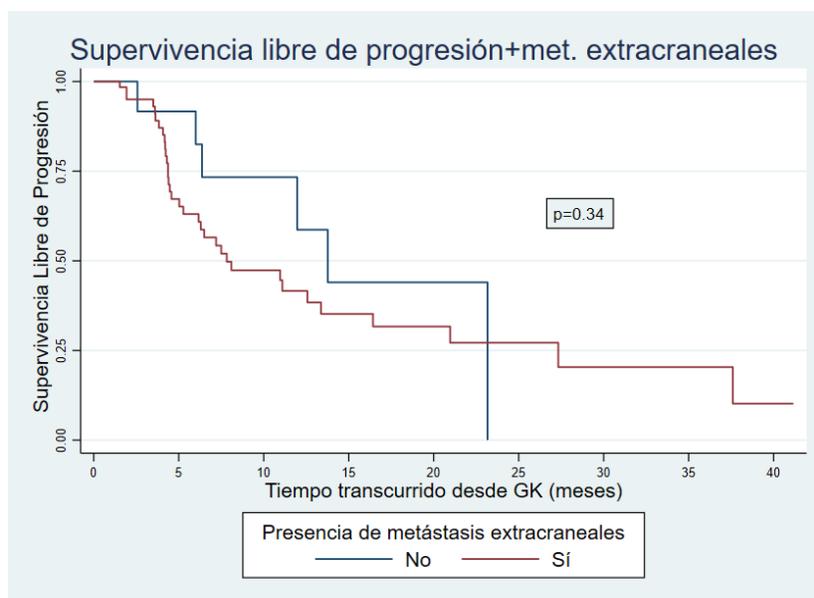


**Figura 21.** *Supervivencia libre de progresión y radioterapia previa.*

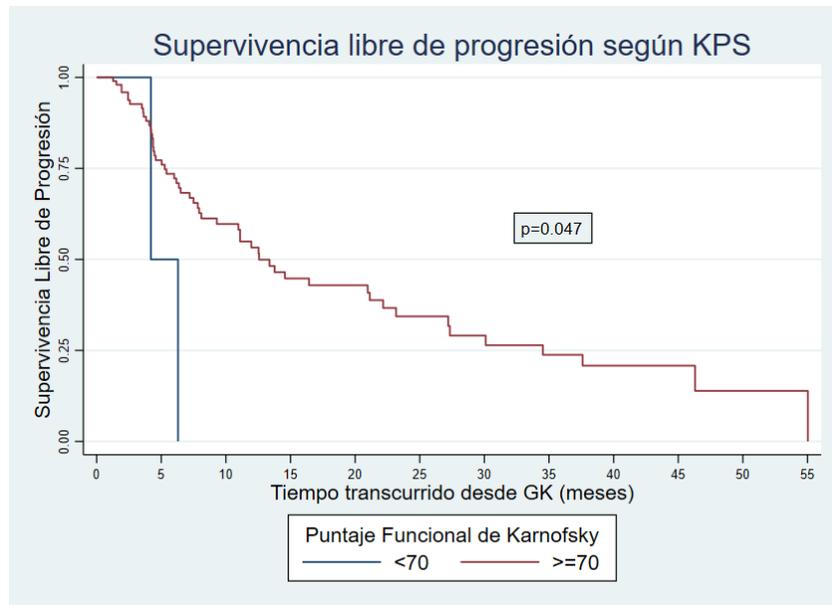
Dentro de los parámetros de control sistémico de la enfermedad (control tumoral), la presencia de metástasis extracraneales y el puntaje KPS al momento de realizar la primera intervención de radiocirugía GammaKnife, no se encontraron efectos estadísticamente significativos (figuras 22, 23 y 24).



**Figura 22.** *Supervivencia libre de progresión de acuerdo al estado de control tumoral.*

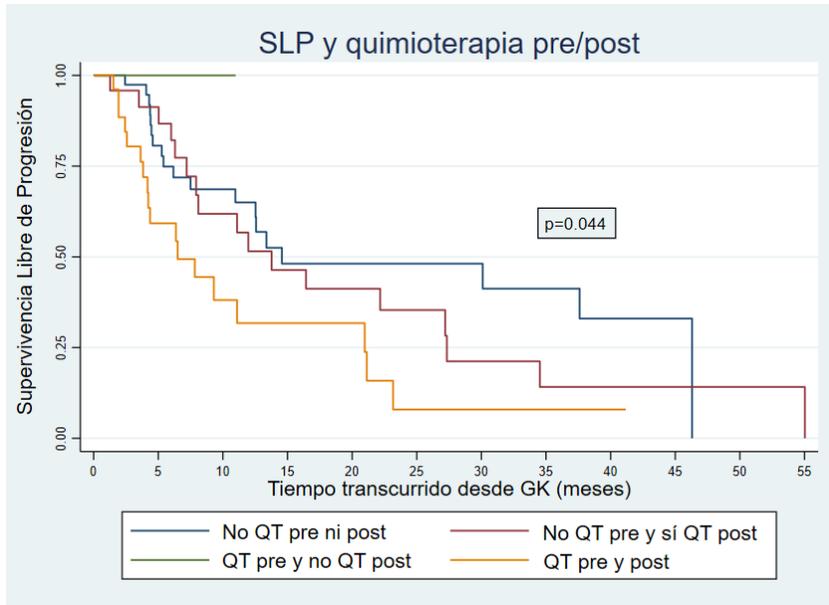


**Figura 23.** *Supervivencia libre de progresión en presencia ó ausencia de metástasis extracraneales.*

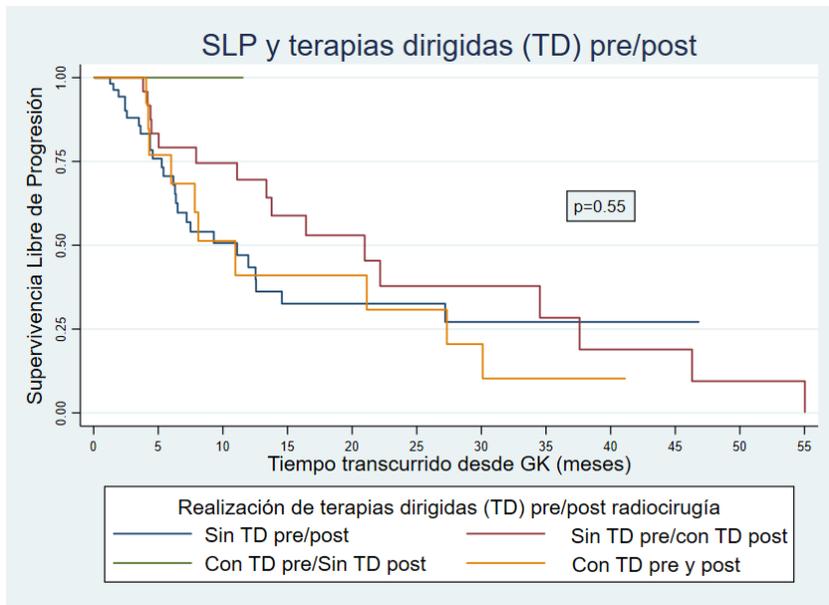


**Figura 24. Supervivencia libre de progresión, según el puntaje funcional de Karnofsky (KPS).**

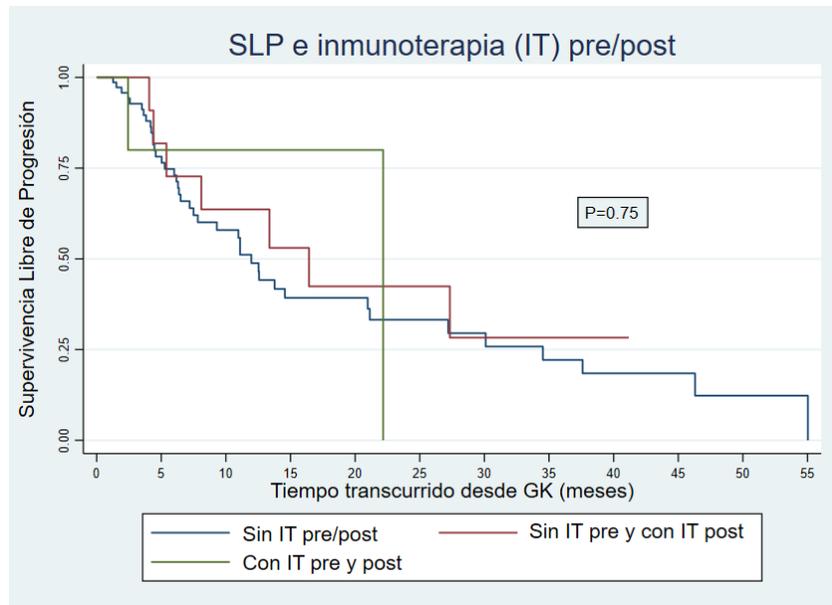
El análisis de las terapias sistémicas asociadas al manejo con radiocirugía para lograr el control oncológico mostró diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión y el uso de quimioterapia (figura 25). No se encontró diferencia significativa para las terapias dirigidas ni la inmunoterapia en el comportamiento de las curvas de supervivencia libre de progresión (figuras 26 y 27).



**Figura 25.** *Supervivencia libre de progresión, según el tratamiento complementario recibido con quimioterapia.*



**Figura 26.** *Supervivencia libre de progresión, según el tratamiento complementario recibido con terapias dirigidas.*



**Figura 27. Supervivencia libre de progresión, según el tratamiento complementario recibido con inmunoterapia.**

En total se presentaron 24 complicaciones posterior a la primera intervención de radiocirugía, correspondiente a un 22.22% de los pacientes tratados. En los pacientes que recibieron una reintervención posterior, se presentaron 14 complicaciones (63.64%); en los pacientes con una tercera intervención se presentaron complicaciones en un 57.14% y un 50% en los pacientes con una cuarta intervención. La complicación con mayor incidencia en los pacientes tratados con radiocirugía GammaKnife en nuestra institución es el edema cerebral, presente en 20 pacientes luego de realizar la primera intervención (83.3%); en forma secundaria se presentó aumento en las crisis convulsivas en 5 pacientes (20.1%). La radionecrosis se presentó en 2 pacientes, sin impacto en el resto de variables independientes estudiadas en la presentación de complicaciones, como se muestra en la Tabla 7.

**Tabla 7. Presentación de complicaciones y factores asociados**

	<b>Complicaciones</b>	Edema cerebral	Radionecrosis	Crisis convulsivas	<b>p-value</b>
<b>Sexo</b>					
Femenino	13 (18.57)	11 (14.1)	1 (1.28)	3 (3.85)	0.22
Masculino	11 (28.95)	9 (19.57)	1 (2.17)	2 (4.35)	
<b>Edad (años)</b>					
<45	4 (20)	4 (18.18)	0	1 (4.55)	0.87
45-65	12 (24.49)	8 (13.79)	1 (1.72)	3 (5.17)	
>65	8 (20.51)	8 (18.18)	1 (2.27)	1 (2.27)	
<b>Comorbilidades presentes</b>					
Si	11 (20)	8 (12.5)	2 (3.13)	3 (4.69)	0.57
Diabetes	1 (12.5)	0	0	1 (9.09)	0.49
<b>Número de metástasis</b>					
1	11 (31.43)	11 (27.5)	0	1 (2.5)	
2-4	6 (14.63)	4 (8.89)	2 (4.44)	1 (2.22)	
5-10	5 (25)	3 (11.54)	0	2 (7.69)	
11-15	2 (40)	2 (33.33)	0	1 (16.67)	
>15	0	0	0	0	
<b>Volumen máxima lesión</b>					
<10ml	13 (19.40)	12 (15,19)	1 (1.27)	3 (3.8)	0,296
>=10ml	11 (28.21)	8 (18.6)	1 (2.33)	2 (4.65)	
<b>Volumen total de las lesiones tratadas</b>					
<15ml	15 (21,13)	13 (15,48)	1 (1,19)	3 (3,57)	0,364
15-30ml	7 (33.33)	6 (27,27)	1 (4,55)	2 (9,09)	
>30ml	2 (14,29)	1 (6,25)	0	0	

<b>Localización</b>					
Supratentorial superficial	7 (29,17)	7 (25)	0	1 (3,57)	0,49
Supratentorial profunda	2 (13,33)	2 (12,5)	0	0	
Infratentorial cerebelo	0	0	0	0	
Infratentorial tallo cerebral	2 (50)	2 (50)	0	0	
Múltiple combinada	13 (20,97)	9 (12,68)	2 (2,82)	4 (5,63)	
<b>Tipo de tratamiento</b>					
Dosis única	20 (23,53)	16 (15,84)	2 (1,98)	5 (4,95)	0,46
Dosis fraccionada	3 (15,79)	3 (15,79)	0	0	
<b>Dosis prescrita</b>					
15-18	5 (13,51)	4 (9,76)	1 (2,44)	0	0,236
18-20	18 (28,57)	15 (20,83)	1 (1,39)	5 (6,94)	
20-24	0	0	0	0	
>24	0	0	0	0	
<b>Volumen cerebral 10Gy (media)</b>	32,89 (20,83-44,96)	32,19 (4,4-118)	29,4 (16,8-42)	45,74 (8,5-118)	0,56
<b>Dosis tallo máxima (media)</b>	2,93 (1,43-4,43)	3,15 (0-16)	1,45 (1,2-1,7)	2,88 (0-5,13)	0,62
<b>Radioterapia previa</b>					
Sí	4 (30,77)	4 (28,57)	1 (7,14)	0	0,46
No	20 (21,51)	16 (14,81)	1 (0,93)	5 (4,63)	
<b>Manejo Oncológico Sistémico</b>					
Quimioterapia pre	4 (13,79)	4 (11,76)	0	1 (2,94)	0,18
Quimioterapia post	10 (19,61)	10 (18,87)	1 (1,89)	2 (3,77)	0,44
Terapia dirigida pre	5 (35,71)	5 (33,33)	0	1 (6,67)	0,22
Terapia dirigida post	10 (27,03)	8 (20)	2 (5)	2 (5)	0,52
Inmunoterapia pre	3 (60)	2 (40)	1 (20)	0	<b>0,05</b>
Inmunoterapia post	6 (35,29)	5 (29,41)	1 (5,88)	0	0,24

<b>Puntaje Karnofsky</b>					
<70	1 (33,33)	1 (25)	0	0	0,65
>=70	23 (22,33)	19 (16,1)	2 (1,69)	5 (4,24)	
<b>Focalización neurológica</b>					
Sí	17 (30,91)	13 (20,63)	1 (1,59)	3 (4,76)	<b>0,035</b>
No	7 (13,7)	7 (11,86)	1 (1,69)	2 (3,39)	

## Análisis multivariado

Para el análisis multivariado de la supervivencia global, se realizó un modelo de regresión de Cox, incluyendo como factores predictores la edad, comorbilidades, el tipo de tumor primario, el volumen de la máxima lesión y el volumen total de las lesiones tratadas, así como las dosis prescritas y las medianas para las dosis máximas; la realización de cirugía previo al primer tratamiento de radiocirugía; la realización de radioterapia holocraneana previo al manejo con radiocirugía, la presencia de metástasis extracraneales y el estado del control tumoral sistémico. El p-valor para todo el modelo no mostró una adecuada significación estadística; dentro de los estimadores evaluados, se encontró buena significación para los HR de los pacientes con tumores de esófago/gástrico (aumento del riesgo de muerte) y los que recibieron radioterapia previa a la radiocirugía (disminución del riesgo de muerte)(figura 25).

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
edad_procedimiento1	1.006985	.0140532	0.50	0.618	.9798146 1.034909
comorb1	1.088311	.3608031	0.26	0.799	.5682741 2.084242
tumor_primario					
Esófago/Gástrico	26.96678	40.29004	2.21	0.027	1.442386 504.1698
MelaNoma	3.886115	3.599498	1.47	0.143	.6325484 23.87468
Otros	1.670282	1.530626	0.56	0.576	.2771781 10.06516
Pulmón	1.051756	.9306924	0.06	0.955	.1856486 5.958516
SeNo	1.197256	1.153674	0.19	0.852	.1811214 7.914144
Urogenital	1.238353	1.279346	0.21	0.836	.1634805 9.380434
vol_max_lesion1	1.037651	.0333256	1.15	0.250	.9743469 1.105067
vol_total_metastasis1	1.002612	.0165727	0.16	0.875	.9706511 1.035626
dosis_mediana1	1.03118	.0994894	0.32	0.750	.8535124 1.245832
dosis_max_mediana_def1	.9754027	.0322753	-0.75	0.452	.914152 1.040757
cxprev1	1.334999	.5755972	0.67	0.503	.5734262 3.108024
rtxprev1	.2889183	.1621333	-2.21	0.027	.0961841 .8678542
met_ext_1	1.490706	.6836151	0.87	0.384	.6067974 3.662183
tumor_p_cont	1.269685	.49885	0.61	0.543	.5878479 2.742375

Log likelihood = -193.71558      LR chi2(16) = 20.67  
 Prob > chi2 = 0.1916

**Figura 28. Modelo de Cox para análisis multivariado de la Supervivencia Global**

Para el análisis multivariado de la supervivencia libre de progresión, se utilizó también un modelo de regresión de Cox, tomando los mismos estimadores evaluados para la supervivencia global, a saber: la edad, comorbilidades, el tipo de tumor primario, el volumen de la máxima lesión y el volumen total de las lesiones tratadas, así como las dosis prescritas y las medianas para las dosis máximas; la realización de cirugía previo al primer tratamiento de radiocirugía; la realización de radioterapia holocraneana previo al manejo con radiocirugía, la presencia de metástasis extracraneales y el estado del control tumoral sistémico, cuyos resultados se presentan en la figura 26.

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
edad_procedimiento1	.977042	.0191658	-1.18	0.236	.9401906	1.015338
comorb1	1.510749	.8088301	0.77	0.441	.5290214	4.314312
tumor_primario						
MelaNoma	1.04e+10	1.11e+10	21.63	0.000	1.29e+09	8.42e+10
Otros	5.11e+08	4.29e+08	23.87	0.000	9.85e+07	2.65e+09
Pulmón	4.45e+08	3.72e+08	23.83	0.000	8.65e+07	2.29e+09
SeNo	1.25e+09	1.05e+09	25.03	0.000	2.43e+08	6.46e+09
Urogenital	9.77e+08	.	.	.	.	.
vol_max_lesion1	.9858743	.0407401	-0.34	0.731	.9091732	1.069046
vol_total_metastasis1	1.045907	.0226908	2.07	0.039	1.002367	1.09134
dosis_mediana1	.9184804	.1289832	-0.61	0.545	.6974849	1.209498
dosis_max_mediana_def1	1.015888	.0615942	0.26	0.795	.902063	1.144076
cxprev1	.4532887	.2877952	-1.25	0.213	.1305999	1.573283
rtxprev1	3.811994	2.256483	2.26	0.024	1.194784	12.16228
met_ext_1	3.702965	2.347419	2.07	0.039	1.068927	12.82778
tumor_p_cont	2.640354	1.522962	1.68	0.092	.8524857	8.177813

Log likelihood = -90.378159                      LR chi2(14) = 31.22  
 Prob > chi2 = 0.0052

**Figura 29. Modelo de Cox para análisis multivariado de la Supervivencia libre de progresión en el primer tratamiento de radiocirugía.**

El modelo general presentó adecuada significación estadística y los estimadores para el tipo de tumor primario, así como el volumen de metástasis total tratado, la realización de radioterapia holocraneana previa y la presencia de metástasis extracraneales presentaron significación estadística. En este modelo los tipos de tumor primario diferentes

a esófago/gástrico presentaron mayor riesgo de presentar una progresión de la condición en el sistema nervioso central, al igual que el volumen total de las metástasis tratadas, la realización de radioterapia previa y paradójicamente, un adecuado control de la enfermedad sistémica.

Con relación a la presentación de complicaciones luego de la primera intervención de radiocirugía, se realizó el análisis multivariado mediante una regresión logística, tomando como estimadores la edad del paciente al momento del tratamiento, la presencia de comorbilidades, el volumen de la máxima lesión tratada al igual que el volumen total de las lesiones tratadas, el tipo de tratamiento realizado (dosis única vs dosis fraccionada), la dosis prescrita y la mediana de la dosis máxima, el volumen de tejido cerebral que recibe 10Gy y la dosis máxima que recibe el tallo cerebral. También se consideró para el modelo la realización de radioterapia previa y el uso de terapias sistémicas (quimioterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia). Los resultados presentados en la figura 27 muestran que no hubo significación estadística para el modelo en general y el único estimador con un valor de p menor a 0.05 fue la terapia dirigida pretratamiento. Si se tolera un mayor valor para el error alfa hasta del 0.15, dadas las características de la muestra evaluada, se encuentra una significación adecuada para los estimadores de la presencia de comorbilidades, el tipo de tratamiento (dosis única ó dosis fraccionada, con un alto estimador), la dosis máxima que recibe el tallo cerebral, la realización de radioterapia previa (con un alto estimador), la presencia de metástasis extracraneales, la quimioterapia y la inmunoterapia post tratamiento (figura 27).



## Discusión

La radiocirugía constituye actualmente el tratamiento de elección (primera línea) para muchos de los pacientes con metástasis cerebrales, dada su alta efectividad en el control tumoral que incluso llega a ser comparable con el manejo quirúrgico y la preservación de la calidad de vida, al evitar el deterioro cognitivo secundario a la leucoencefalopatía en la radioterapia holocraneana (4–6,40). Las diferentes series publicadas muestran resultados en el control local hasta en el 97% para las lesiones menores a 2 cm (17). La radiocirugía Gamma Knife es un procedimiento mínimamente invasivo, ambulatorio, bien tolerado en los pacientes con múltiples comorbilidades, que permite el tratamiento de múltiples blancos que también pueden localizarse en sitios inaccesibles, obteniendo una dramática mejoría en el control local en comparación con la realización de radioterapia holocraneana (23).

Desde el año 2010 que se instaló la unidad Gamma Knife en la Fundación Clínica Abood Shaio, se han tratado 124 pacientes con metástasis cerebrales hasta el 31 de diciembre de 2020. Pese a que en países como Japón y Estados Unidos el 75% de los pacientes llevados a radiocirugía tienen metástasis cerebrales, en nuestro medio continúa siendo un número bajo en comparación con otras patologías, lo cual evidencia la tendencia a realizar el manejo de esta patología con la radioterapia holocraneana, aún con las indicaciones y evidencia internacionales actuales. La lesión primaria más prevalente fue el cáncer de pulmón, correspondiendo al patrón epidemiológico mundial en la actualidad(1). Hasta un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón presentaban mutaciones en el EGFR,

por lo que recibieron manejo previo al tratamiento con radiocirugía ó posterior al mismo. No se encontró diferencia en resultados ó complicaciones según el sexo de los pacientes. Para el rango de edad al momento del primer tratamiento hubo una tendencia a una mayor supervivencia global para los pacientes más jóvenes, aunque no fue estadísticamente significativa; por otra parte, sí hubo diferencia entre los grupos de edad para la falla terapéutica y se encontró una mayor supervivencia libre de progresión en los pacientes >65 años, con buena significación estadística. Pese a que la edad se ha considerado un factor pronóstico importante y limitante para el ofrecimiento de manejo con radiocirugía a los pacientes con metástasis cerebrales, existen publicaciones como la de Watanabe et al, en donde se compararon los resultados en pacientes con edades superiores a 80 años y aquellos con edades entre 65 y 79 años, obteniendo resultados similares(60).

LeCompte investigó la asociación entre los pacientes diabéticos y los desenlaces desfavorables posterior a la radiocirugía (61). Al igual que en su publicación, en nuestra cohorte de pacientes dicha condición no se asoció a diferencia en cuanto a las complicaciones de la intervención. No obstante, se encontró diferencia en la función de supervivencia global, evidenciando una mortalidad más temprana en el subgrupo de pacientes diabéticos. El número de pacientes diabéticos incluidos en el presente estudio es bajo, por lo que tampoco pueden obtenerse conclusiones con alto valor estadístico. Por otra parte, no se encontró asociación significativa entre la presencia de cualquier comorbilidad (en general) y peores desenlaces/complicaciones posteriores a la radiocirugía.

Con relación al tipo de tumor primario, se evidencia una mayor supervivencia global para los pacientes con metástasis secundarias a cáncer de pulmón, con una media de aproximadamente 23.47 meses, lo cual puede deberse también al uso de nuevas terapias

dirigidas e inmunoterapia que han logrado extender la supervivencia de estos pacientes, al igual que un alto control tumoral con la radiocirugía GammaKnife(18,62–64).

Tradicionalmente el tratamiento con radiocirugía estuvo indicado para los pacientes con metástasis solitarias, únicas y oligometástasis (usualmente hasta 3 lesiones), con diámetros reducidos, incluyendo aquellos menores a 3cm (2,35,65,66). En la actualidad existen múltiples publicaciones en donde se utilizan los diversos equipos disponibles para radiocirugía (GammaKnife, aceleradores lineales) en el manejo de pacientes con múltiples lesiones cerebrales, con resultados variables para control tumoral, supervivencia y retratamiento entre los distintos grupos de lesiones. Hughes et al. publicó un estudio multicéntrico comparando los resultados del manejo inicial con radiocirugía estereotáctica en pacientes con 1, 2 a 4 y 5 a 15 metástasis cerebrales, encontrando resultados similares para la supervivencia global, con menor probabilidad de realizar nuevos tratamientos con radiocirugía estereotáctica como rescate para las recaídas de los pacientes que tuvieron mayor número de lesiones iniciales(40). En nuestra cohorte no se encontró una diferencia significativa en la supervivencia global entre los distintos subgrupos por número de lesiones tratadas, aunque las medias de supervivencia global son mayores (superiores a 24 meses) en el grupo de metástasis cerebrales únicas, seguido por las oligometástasis (20.83 meses), con valores extremos de supervivencia en 114.27 y 93.43 meses. En forma similar, la supervivencia global para pacientes con más de 15 lesiones fue de 19.93 meses, lo cual es comparable con las series internacionales (43,67). Adicionalmente, se encontró una asociación con una mayor supervivencia libre de progresión a los 6 meses para el subgrupo con menor número de metástasis. En el año 2013 Baschnagel et al evaluaron el papel del volumen tumoral como predictor de adecuado control posterior al tratamiento con

radiocirugía, definiendo un punto de corte de 2cm de diámetro para obtener mejores resultados (97% vs 75% de control local a 1 año). En la actualidad, el volumen de las lesiones tratadas es más determinante al momento de elegir entre la radiocirugía, la cirugía ó la radioterapia holocraneana como técnicas de tratamiento, reportando la asociación entre el volumen tumoral de la lesión de mayor diámetro tratada, el volumen total de las lesiones (volumen acumulado) y el control tumoral(17,44,45,63,68), especialmente en los pacientes con metástasis cerebrales múltiples (5 o más lesiones)(63,67). En nuestra cohorte no se encontró diferencia significativa al momento de evaluar los subgrupos por volumen de la mayor lesión ni el volumen tumoral total (acumulado). estos subgrupos. Aunque inicialmente se había encontrado una diferencia con relación al volumen total al realizar el análisis bivariado, el análisis de supervivencia demostró que no existía una diferencia significativa real. Aunque no alcanza a ser significativa, se observa una tendencia a mayor supervivencia libre de progresión con volúmenes tumorales totales más bajos.

La radiocirugía estereotáctica permite el tratamiento de lesiones cerebrales múltiples que pueden estar en localizaciones superficiales ó profundas, comprometiendo también áreas elocuentes. Nuestra serie de pacientes mostró una diferencia significativa para la supervivencia libre de progresión a 6 meses, la realización de nuevas intervenciones y la supervivencia global que favorece la localización supratentorial superficial, aunque hay poca representación de lesiones en tallo cerebral ó en cerebelo aisladas.

La dosis de radiación prescrita (en Grays) para cada paciente tratado con radiocirugía está definida por el volumen de la lesión a tratar, la proximidad con estructuras elocuentes y la histología del tumor, dado que el efecto biológico a la radiación es diferenciado (por lo que anteriormente consideraban algunos tumores

“radioresistentes”)(13). Vogelbaum et al evaluó el control tumoral según la dosis marginal de acuerdo a los protocolos vigentes, encontrando un mayor control con las lesiones más pequeñas (<2cm de diámetro mayor) que tuvieron dosis marginales prescritas más altas (>24Gy) (16). En nuestros pacientes, el análisis de supervivencia global y la supervivencia libre de progresión no mostró diferencia significativa entre los subgrupos evaluados por rango de dosis prescrita. En el análisis bivariado se evidenció una diferencia significativa entre la dosis prescrita para el fallo terapéutico, siendo predominante para las dosis más bajas (15 a 18 y 18 a 20Gy), lo cual se correlaciona con la evidencia disponible de efectividad a mayores dosis(69). Se recomienda la prescripción de dosis por encima de los 18Gy, ajustables según el volumen de las lesiones tratadas, para aumentar la efectividad del tratamiento. Nuestra muestra concentra la mayoría de los pacientes tratados en dicho rango de dosis, por lo que puede haber sesgo de selección. Por otra parte, no evidenciamos diferencias significativas de acuerdo al tipo de radiocirugía realizado (dosis única vs fraccionada), para las distintas variables de desenlace estudiadas. Hubo diferencia significativa entre los valores del volumen cerebral que recibe 10Gy y la supervivencia libre de progresión a los 6 meses, lo cual puede correlacionarse directamente con la supervivencia de los pacientes tratados y las complicaciones presentadas a mayor volumen irradiado como se ha descrito en otras series(70). Para los pacientes con lesiones que tengan un diámetro mayor de 2cm, se sugiere la realización de radiocirugía fraccionada, con la que se han obtenido mejores resultados en control tumoral y menores complicaciones, según la literatura disponible.

Los pacientes que no recibieron radioterapia holocraneana, presentaron mayor recaída a distancia, lo cual concuerda con lo descrito del control con la radioterapia dado

que con dicha modalidad de tratamiento se pueden controlar también las siembras microscópicas que puedan estar presentes durante la radiocirugía y que no se visualizaron con las imágenes de tratamiento(26,71,72). No obstante, no hay diferencia en la supervivencia global que justifique la utilización conjunta de la radioterapia holocraneana. Dada la posible existencia de microlesiones que no se evidencien en las imágenes del tratamiento, se requiere la realización de un seguimiento clínico e imagenológico juicioso posterior a la radiocirugía con GammaKnife, con el fin de detectar en forma precoz el crecimiento de dichas lesiones y brindar la opción de nuevas radiocirugías de rescate. El control de imágenes debe realizarse cada 3 meses (resonancia magnética cerebral con contraste) ó antes, en caso de deterioro neurológico. Las demás categorías de falla terapéutica fueron más prevalentes en el grupo de los pacientes tratados con radioterapia holocraneana previamente (falla local, local y a distancia y diseminación leptomeníngea), aunque el número de pacientes previamente tratados con radioterapia no permite establecer claramente una asociación.

Aunque está ampliamente documentada la relación entre un puntaje funcional de Karnofsky bajo y peores desenlaces en términos de supervivencia global de los pacientes tratados con radiocirugía (73,74), en nuestros pacientes no se encontró diferencia estadísticamente significativa para la relación entre la escala de Karnofsky y las variables de desenlace estudiadas como la mejoría clínica ó en imágenes, las complicaciones, retratamientos y la supervivencia libre de progresión a los 6 meses/supervivencia global, lo cual puede deberse a un muy bajo número de pacientes con una escala de Karnofsky <70 (sólo cuatro) en quienes se pudo ofrecer el procedimiento como medida de manejo paliativo. Curiosamente, nuestra muestra presenta gran porcentaje de pacientes

asintomáticos, en los que no se evidencia deterioro en su estado neurológico secundario a la radiocirugía, con respuesta completa ó parcial en el seguimiento de resonancia posterior al manejo.

La realización de cirugía previo al tratamiento de radiocirugía Gamma Knife no afectó en forma significativa los distintos parámetros de desenlace estudiados, que puede deberse precisamente a la baja prevalencia de pacientes previamente llevados a intervenciones quirúrgicas.

La radiocirugía puede ser administrada en forma concomitante con los tratamientos oncológicos sistémicos, dado su limitado perfil de toxicidad y buena tolerancia, permitiendo la realización oportuna del tratamiento. En nuestra cohorte, la utilización concomitante de terapias dirigidas favoreció la mejoría en las imágenes diagnósticas (tanto si se usaba pre como post radiocirugía). Los inhibidores de tirosin kinasa constituyen actualmente una excelente opción de tratamiento para las neoplasias seleccionadas, incluso algunos poseen una excelente penetrancia al sistema nervioso central. El subgrupo de pacientes con quimioterapia post radiocirugía presentó incremento en la falla terapéutica, de predominio a distancia. No hubo otro efecto en las terapias sistémicas.

Con relación a la presencia de metástasis extracraneales, no se encontró diferencia significativa entre los pacientes con otros órganos afectados por la condición oncológica y aquellos cuya afectación fue exclusivamente encefálica. La realización de quimioterapia previa al tratamiento de radiocirugía no presentó ningún efecto estadísticamente significativo en las variables de desenlace; no obstante, la quimioterapia post tratamiento se asoció con incremento en el tiempo de supervivencia global (15,1 vs 26,05 meses) siendo estadísticamente significativo, mientras que el uso de terapias dirigidas estuvo asociado a la

realización de nuevas intervenciones luego de presentar falla terapéutica. Por otra parte, la administración de quimioterapia post radiocirugía también se asoció al incremento en fallo de tratamiento significativamente, predominando la progresión a distancia y combinada, pudiendo considerarse una mayor tendencia a la progresión/recaída en esta población de pacientes dado el avanzado estado de su condición.

Durante el tratamiento concomitante con inmunoterapia por metástasis de cáncer renal, se presentó la única complicación mucocutánea de nuestro estudio, en un paciente que desarrolló un pénfigo con importante compromiso de mucosa oral y conjuntiva, con posterior afectación en su calidad de vida y fallecimiento. Dicho grupo de complicaciones está descrito en el tratamiento concomitante de radiocirugía e inmunoterapia, con planes de acción que permiten ajustar la temporalidad entre ambas intervenciones en aras de disminuir el riesgo de estas complicaciones(75,76).

En cuanto a las complicaciones, principalmente se presentó edema cerebral en relación a las lesiones tratadas, siendo más prevalente en el subgrupo de menor número de lesiones (únicas y oligometástasis), lo cual puede explicarse dado que corresponde al mayor número de pacientes tratados en nuestra muestra. Adicionalmente, se contó con una baja incidencia de radionecrosis, la cual fue más prevalente en pacientes que se trataron previamente con alguna modalidad de radioterapia (radiocirugía, radioterapia holocraneana), correspondiendo con lo descrito en la literatura(70). No se encontró significancia estadística para la presentación de complicaciones comparando el volumen cerebral que recibe 10Gy y la dosis máxima. Así mismo, tampoco hubo diferencia entre la presentación de complicaciones y los rangos de dosis prescritas, ni con la realización de radioterapia previa. En el subgrupo de pacientes con compromiso clínico (focalización

neurológica), se evidencia mayor prevalencia de complicaciones en relación con los pacientes que no presentan focalización, en forma significativa. La radioterapia previa no se asoció con presentar incremento en las complicaciones. La dosis máxima que recibió el tallo cerebral tampoco se asoció con mayor prevalencia de complicaciones.

## Conclusiones

Nuestro estudio presenta la experiencia en el manejo de las metástasis cerebrales en la Fundación Clínica Abood Shaio, un centro que realiza radiocirugía GammaKnife desde el año 2010. Hasta diciembre de 2020, se realizaron 160 tratamientos en 124 pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales, con un rango de edades entre 11 a 89.9 años. La supervivencia global media fue mayor en los pacientes con lesiones cerebrales únicas y oligometástasis (menos de cinco lesiones), siendo 24.54 y 20.87 meses, respectivamente, lo cual es ampliamente superior a la supervivencia usual con la radioterapia holocraneana. Como valores extremos, se tuvo supervivencias globales de 114.27 y 93.93 meses. El 80% de pacientes recibieron una única intervención; 13% recibieron un segundo tratamiento y en menor medida se realizó un tercer ó cuarto tratamiento como rescate de las recaídas. El tipo de tumor primario más frecuente fue el cáncer de pulmón en donde se evidenció la mayor supervivencia global en 23.47 meses. No se encontró diferencia significativa en la supervivencia global para el control adecuado del tumor, la realización de radioterapia holocraneana previa ó cirugía, ni las dosis prescritas ó el volumen tumoral tratado.

La supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue mayor en los subgrupos de lesiones supratentoriales superficiales y en las lesiones infratentoriales aisladas (tallo cerebral, cerebelo). Con relación a los tratamientos sistémicos, se encontró mayor supervivencia global en los pacientes que recibieron quimioterapia post radiocirugía. El uso de terapias dirigidas se asoció con la realización de nuevas intervenciones ante el fallo terapéutico, así como a la mejoría en las imágenes tanto para los pacientes que recibieron terapias dirigidas pretratamiento, como para aquellos que las recibieron post tratamiento.

Se presentaron complicaciones posteriores a la primera intervención en el 22% de los pacientes (24 casos), con predominio del edema cerebral. La radionecrosis se presentó en 2 pacientes, sin encontrar una asociación significativa con los predictores evaluados. En los casos de reintervención, se evidenció aumento en la presentación de complicaciones hasta en el 63.64%. No hubo diferencia significativa para la incidencia de complicaciones al analizar los subgrupos según el número de lesiones, dosis prescrita, manejo sistémico ó el volumen cerebral que recibe 10Gy, al igual que las dosis del tallo cerebral.

## Referencias

1. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012 Feb;14(1):48–54.
2. Park C-K, Kim DG. Historical Background. In: *Progress in Neurological Surgery* [Internet]. 2012. p. 1–12. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000331070>
3. Dye NB, Gondi V, Mehta MP. Strategies for preservation of memory function in patients with brain metastases. *Chinese Clin Oncol*. 2015 Jun;4(2):24.
4. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2(3):210–25.
5. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Nov;18(11):1537–70.
6. Chao ST, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, et al. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery*. 2018 Sep;83(3):345–53.
7. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-brain radiotherapy for brain metastases: Evolution or revolution? *J Clin Oncol*. 2018;36(5):483–91.
8. Lang FF, Wildrick DM, Sawaya R. Management of Cerebral Metastases: The Role of Surgery. *Cancer Control*. 1998 Mar;5(2):124–9.
9. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014 Dec;32(34):3810–6.
10. Samlowski WE, Watson GA, Wang M, Rao G, Klimo PJ, Boucher K, et al. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer*. 2007 May;109(9):1855–62.
11. Samlowski WE, Majer M, Boucher KM, Shrieve AF, Dechet C, Jensen RL, et al. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2008 Nov;113(9):2539–48.
12. Rao RD, Brown PD, Buckner JC. Innovation in the management of brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Apr;21(4):473–81; discussion 482, 484, 489.
13. Miller JA, Kotecha R, Ahluwalia MS, Mohammadi AM, Suh JH, Barnett GH, et al. The impact of tumor biology on survival and response to radiation therapy among patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(4):e263–73.
14. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic

Targets. *Cancer Discov.* 2015 Nov;5(11):1164–77.

15. Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P, Perrin DL, Cibulskis K, Marlow S, et al. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine. *Nat Med.* 2014 Jun;20(6):682–8.
16. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee S-Y, Li L, Barnett GH, Suh JH. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg.* 2006 Jun;104(6):907–12.
17. Baschnagel AM, Meyer KD, Chen PY, Krauss DJ, Olson RE, Pieper DR, et al. Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2013 Nov;119(5):1139–44.
18. Wolf A, Kvint S, Chachoua A, Pavlick A, Wilson M, Donahue B, et al. Toward the complete control of brain metastases using surveillance screening and stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 2018 Jan;128(1):23–31.
19. Black PJ, Page BR, Lucas JTJ, Hughes RT, Laxton AW, Tatter SB, et al. Factors that determine local control with gamma knife radiosurgery: The role of primary histology. *J radiosurgery SBRT.* 2015;3(4):281–6.
20. Szeifert GT, Massager N, DeVriendt D, David P, De Smedt F, Rorive S, et al. Observations of intracranial neoplasms treated with gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2002 Dec;97(5 Suppl):623–6.
21. Chang EL, Wefel JS, Maor MH, Hassenbusch SJ 3rd, Mahajan A, Lang FF, et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery.* 2007 Feb;60(2):274–7.
22. Monaco EA, Faraji AH, Berkowitz O, Parry P V., Hadelsberg U, Kano H, et al. Leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy plus radiosurgery versus radiosurgery alone for metastatic lung cancer. *Cancer.* 2013;119(1).
23. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep;45(2):427–34.
24. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Apr;35(1):27–35.
25. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jun;295(21):2483–91.
26. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 to 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol [Internet].* 2015;91(4):710–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301614042941>

27. Brown PD, Jaeckle K, Ballman K V, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul;316(4):401–9.
28. Chougule P., Burton-Williams M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, Noren G, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol*. 2000;48(3).
29. Lal LS, Byfield SD, Chang EL, Franzini L, Miller L-A, Arbuckle R, et al. Cost-effectiveness analysis of a randomized study comparing radiosurgery with radiosurgery and whole brain radiation therapy in patients with 1 to 3 brain metastases. *Am J Clin Oncol*. 2012 Feb;35(1):45–50.
30. Kotecha R, Miller JA, Venur VA, Mohammadi AM, Chao ST, Suh JH, et al. Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on treatment outcome. *J Neurosurg*. 2018 Jul;129(1):50–9.
31. Lester-Coll NH, Dosoretz AP, Magnuson WJ, Laurans MS, Chiang VL, Yu JB. Cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for up to 10 brain metastases. *J Neurosurg*. 2016 Dec;125(Suppl 1):18–25.
32. Savitz ST, Chen RC, Sher DJ. Cost-effectiveness analysis of neurocognitive-sparing treatments for brain metastases. *Cancer*. 2015 Dec;121(23):4231–9.
33. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CYH, Puataweepong P, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan;70(1):187–93.
34. Jagannathan J, Yen C-P, Ray DK, Schlesinger D, Oskouian RJ, Pouratian N, et al. Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. *J Neurosurg*. 2009 Sep;111(3):431–8.
35. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg*. 1996 May;84(5):748–54.
36. Lutterbach J, Cyron D, Henne K, Ostertag CB. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery*. 2008 Feb;62 Suppl 2:776–84.
37. Chitapanarux I, Goss B, Vongtama R, Frighetto L, De Salles A, Selch M, et al. Prospective study of stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy in patients with four or less brain metastases: incidence of intracranial progression and salvage radiotherapy. *J Neurooncol*. 2003 Jan;61(2):143–9.
38. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg*. 1999 Jul;91(1):35–43.
39. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol*. 2008;87(3).
40. Hughes RT, Masters AH, McTyre ER, Farris MK, Chung C, Page BR, et al. Initial SRS for

Patients With 5 to 15 Brain Metastases: Results of a Multi-Institutional Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Aug;104(5):1091–8.

41. Trifiletti DM, Lee C-C, Kano H, Cohen J, Janopaul-Naylor J, Alonso-Basanta M, et al. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Metastases: An International Cooperative Study to Define Response and Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Oct;96(2):280–8.
42. Trifiletti DM, Lee C-C, Shah N, Patel N V, Chen S-C, Sheehan JP. How Does Brainstem Involvement Affect Prognosis in Patients with Limited Brain Metastases? Results of a Matched-Cohort Analysis. *World Neurosurg.* 2016 Apr;88:563–8.
43. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387–95.
44. Joshi RS, Hirshman BR, Ali MA, Alattar A, Carroll K, Nagano O, et al. Prognostic Importance of Cumulative Intracranial Tumor Volume in Patients with Gastrointestinal Brain Metastasis Treated with Stereotactic Radiosurgery. *World Neurosurg.* 2019 Jan;121:e747–54.
45. Hirshman BR, Wilson B, Ali MA, Proudfoot JA, Koiso T, Nagano O, et al. Superior Prognostic Value of Cumulative Intracranial Tumor Volume Relative to Largest Intracranial Tumor Volume for Stereotactic Radiosurgery-Treated Brain Metastasis Patients. *Neurosurgery.* 2018 Apr;82(4):473–80.
46. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Jul;95(4):1142–8.
47. Marcrom SR, McDonald AM, Thompson JW, Popple RA, Riley KO, Markert JM, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for intact brain metastases. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(4):564–71.
48. Angelov L, Mohammadi AM, Bennett EE, Abbassy M, Elson P, Chao ST, et al. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *J Neurosurg.* 2018;129(2).
49. Traylor JI, Habib A, Patel R, Muir M, Gadot R, Briere T, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases. *J Neurooncol.* 2019 Sep;144(2):343–50.
50. Farris M, McTyre ER, Cramer CK, Hughes R, Randolph DM 2nd, Ayala-Peacock DN, et al. Brain Metastasis Velocity: A Novel Prognostic Metric Predictive of Overall Survival and Freedom From Whole-Brain Radiation Therapy After Distant Brain Failure Following Upfront Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 May;98(1):131–41.
51. McTyre E, Ayala-Peacock D, Contessa J, Corso C, Chiang V, Chung C, et al. Multi-institutional competing risks analysis of distant brain failure and salvage patterns after upfront radiosurgery without whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018 Feb;29(2):497–503.
52. Narayana A, Mathew M, Tam M, Kannan R, Madden KM, Golfinos JG, et al. Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol.* 2013 Jul;113(3):411–6.

53. Ahmed KA, Freilich JM, Sloat S, Figura N, Gibney GT, Weber JS, et al. LINAC-based stereotactic radiosurgery to the brain with concurrent vemurafenib for melanoma metastases. *J Neurooncol.* 2015 Mar;122(1):121–6.
54. Shin SM, Cooper BT, Chachoua A, Butler J, Donahue B, Silverman JS, et al. Survival but not brain metastasis response relates to lung cancer mutation status after radiosurgery. *J Neurooncol.* 2016 Feb;126(3):483–91.
55. Wolf A, Zia S, Verma R, Pavlick A, Wilson M, Golfinos JG, et al. Impact on overall survival of the combination of BRAF inhibitors and stereotactic radiosurgery in patients with melanoma brain metastases. *J Neurooncol.* 2016 May;127(3):607–15.
56. Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, Arrington JA, Stallworth DG, Hogue C, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016 Dec;27(12):2288–94.
57. Xu Z, Lee C-C, Ramesh A, Mueller AC, Schlesinger D, Cohen-Inbar O, et al. BRAF V600E mutation and BRAF kinase inhibitors in conjunction with stereotactic radiosurgery for intracranial melanoma metastases. *J Neurosurg.* 2017 Mar;126(3):726–34.
58. Cohen-Inbar O, Shih H-H, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan JP. The effect of timing of stereotactic radiosurgery treatment of melanoma brain metastases treated with ipilimumab. *J Neurosurg.* 2017 Nov;127(5):1007–14.
59. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* 2015 Jun;41(6):503–10.
60. Watanabe S, Yamamoto M, Sato Y, Kawabe T, Higuchi Y, Kasuya H, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: A case-matched study comparing treatment results for patients 80 years of age or older versus patients 65-79 years of age. *J Neurosurg.* 2014;
61. LeCompte MC, McTyre ER, Strowd RE, Lanier C, Soike MH, Hughes RT, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery. *J Radiosurgery SBRT.* 2018;
62. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, O’Day S, Apuzzo MLJ. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. In: *Journal of Neurosurgery.* 2002.
63. Hamel-Perreault E, Mathieu D, Masson-Cote L. Factors influencing the outcome of stereotactic radiosurgery in patients with five or more brain metastases. *Curr Oncol.* 2019;26(1).
64. Chen LM, Fu MJ, Zhou JY, Yao Y, Zhou J. Prognostic analysis of EGFR-TKIs combined with gamma knife in EGFR-mutant lung adenocarcinoma with brain metastasis. *Chinese J Lung Cancer.* 2019;22(5).
65. Sawaya R, Ligon BL, Bindal RK. Management of metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol.* 1994 Mar;1(2):169–78.
66. Rock JP, Haines S, Recht L, Bernstein M, Sawaya R, Mikkelsen T, et al. Practice parameters

- for the management of single brain metastasis. *Neurosurg Focus*. 2000 Dec;9(6):ecp2.
67. Niranjana A, Monaco E, Flickinger J, Lunsford LD. Guidelines for Multiple Brain Metastases Radiosurgery. *Prog Neurol Surg*. 2019;34:100–9.
  68. Dutta SW, Sheehan JP, Niranjana A, Lunsford LD, Trifiletti DM. Evolution in the role of stereotactic radiosurgery in patients with multiple brain metastases: An international survey. Vol. 57, *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018.
  69. Wolf A, Kondziolka D. Brain metastases: radiosurgery. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2018.
  70. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol*. 2011 May;6:48.
  71. Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, Burmeister BH, Lo SN, Haydu LE, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Nov;37(33):3132–41.
  72. Higuchi Y, Yamamoto M, Serizawa T, Aiyama H, Sato Y, Barford BE. Modern management for brain metastasis patients using stereotactic radiosurgery: Literature review and the authors' gamma knife treatment experiences. Vol. 10, *Cancer Management and Research*. 2018.
  73. Franzin A, Snider S, Picozzi P, Bolognesi A, Serra C, Vimercati A, et al. Evaluation of Different Score Index for Predicting Prognosis in Gamma Knife Radiosurgical Treatment for Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3).
  74. Park JY, Moon KS, Lee KH, Lim SH, Jang WY, Lee H, et al. Gamma knife radiosurgery for elderly patients with brain metastases: Evaluation of scoring systems that predict survival. *BMC Cancer*. 2015;15(1).
  75. Nardin C, Mateus C, Texier M, Lanoy E, Hibat-Allah S, Ammari S, et al. Tolerance and outcomes of stereotactic radiosurgery combined with anti-programmed cell death-1 (pembrolizumab) for melanoma brain metastases. *Melanoma Res*. 2018 Apr;28(2):111–9.
  76. Martins F, Schiappacasse L, Levivier M, Tuleasca C, Cuendet MA, Aedo-Lopez V, et al. The combination of stereotactic radiosurgery with immune checkpoint inhibition or targeted therapy in melanoma patients with brain metastases: a retrospective study. *J Neurooncol*. 2020 Jan;146(1):181–93.