



Tratamiento con CyberKnife®: descripción de la respuesta y los efectos adversos en las metástasis cerebrales

Ana Teresa Araujo-Reyes¹, José Luis Ascencio-Lancheros², Ana Londoño-Álvarez³

RESUMEN

Introducción: la primera causa de muerte por cáncer son las metástasis. La supervivencia media, para pacientes no tratados, es máximo de tres meses, que pueden extenderse de seis a doce con radioterapia y quimioterapia, dependiendo del tumor. La radiocirugía estereotáctica dirige la radiación ionizante a una metástasis guiada por tomografía computarizada o resonancia magnética, reduciendo así la radiación en el tejido normal y los efectos adversos. Su principal objetivo es lograr el control tumoral en los pacientes con oligometástasis.

Métodos: estudio observacional, retrospectivo, con fuente mixta; se describen los resultados del tratamiento con CyberKnife® en metástasis cerebrales.

Resultados: se evaluaron 31 pacientes con 62 metástasis, la edad media fue de 54 años y 74,2 % fueron mujeres. El cáncer de pulmón fue el origen más frecuente (54,8 %). La mitad de los casos tenía más de dos metástasis. La ubicación más común fue en los lóbulos frontales (33,9 %), siendo necróticas el 48,4 % de las lesiones. Hubo tratamiento previo en el 69,4 % de los tumores. Hubo radionecrosis en el 19,4 % de las lesiones, edema vasogénico en 77,4 % de ellas y recaída en 59,7 %. Se redujo el tamaño del tumor en el 80,7 % de las lesiones y se alcanzó el control tumoral en el 83,9 % de estas.

Conclusión: el tratamiento con CyberKnife® logró el control en, por lo menos, cuatro quintas partes de las lesiones, con influencia de la ubicación de las metástasis en el sistema nervioso central y una aceptable prevalencia de la radionecrosis como complicación.

PALABRAS CLAVE

Cerebro; Metástasis; Radiocirugía

¹ Residente de Neurorradiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Neurorradiólogo, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.

³ Neuróloga, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Ana Teresa Araujo-Reyes; araujoreyesanateresa@gmail.com

Recibido: mayo 27 de 2019

Aceptado: noviembre 8 de 2019

Cómo citar: Araujo-Reyes AT, Ascencio-Lancheros JL, Londoño-Álvarez A. Tratamiento con CyberKnife®: descripción de la respuesta y los efectos adversos en las metástasis cerebrales. *Iatreia*. 2020 Oct-Dic;33(4):324-32. DOI 10.17533/udea.iatreia.55.

SUMMARY

Description of brain metastasis response and adverse effects to CyberKnife® treatment

Background: Cancer's first cause of death are metastases. Mean survival for untreated patients is 3 months, which can extend to six or twelve months with conventional radiotherapy or chemotherapy, depending on the tumor. Stereotactic radiosurgery is a method which aims an ionizing radiation dose towards an intracranial target, guided by computerized tomography or magnetic resonance, reducing radiation on healthy brain tissue, as well as adverse effects. Its main indication is to achieve tumor control in patients with oligometastases.

Methods: Retrospective, observational study, with primary and secondary sources for data, for describing results of CyberKnife® treatment.

Results: Data were available for 31 patients and 62 metastases. Mean age was 54 years, 74,19 % were women. Lung cancer was the most frequent primary tumor (54,8 %); half of the cases had more than two metastases; most common location was frontal lobes (33,9 %), being 48,4 % of the tumors morphologically necrotic. There was a previous treatment in 69,4 % of the tumors. There was radionecrosis in 19,4 % of the metastases, vasogenic edema in 77,4% of them and relapses in 59,7 % of the tumors. Tumor size was reduced in 80,7 % of the metastases and tumor control was achieved in 83,9 % of them.

Conclusions: CyberKnife® was able to achieve control in at least four fifths of the treated metastases, with a relevant influence of metastases' location in central nervous and an acceptable prevalence of radionecrosis as a complication.

KEY WORDS

Cerebrum; Metastases; Radiosurgery

INTRODUCCIÓN

La primera causa de muerte por cáncer son las metástasis (1). En los Estados Unidos diagnostican 170.000 nuevos casos de metástasis cerebrales por año, siendo

esta cifra diez veces mayor que el número de tumores cerebrales primarios diagnosticados (2). Entre el 20 y el 40 % de los cánceres generan metástasis cerebrales, el 50 % de las cuales explicadas por cáncer de pulmón. Más del 25 % es cáncer de mama y el 20 %, melanomas (3-5). La supervivencia media para los pacientes no tratados es de hasta tres meses, que pueden extenderse de seis a doce con radioterapia convencional y quimioterapia, dependiendo del tumor (6), la edad, el estado funcional, la extensión de la enfermedad sistémica y el número de metástasis (3).

Las modalidades terapéuticas que pueden usarse, individualmente o combinadas, incluyen la cirugía, radiocirugía estereotáctica (SRS), radioterapia holoencefálica (WBRT) y quimioterapia; la combinación óptima depende de los factores propios del individuo y de las probabilidades de respuesta al tratamiento (7,8).

La radioterapia puede ser curativa, especialmente si el tamaño y la localización permiten una dosis de radiación suficientemente alta, la dosis aumenta el riesgo de los efectos adversos y la posibilidad del control tumoral está limitada por la tolerancia de los órganos vecinos (9,10).

La radiocirugía estereotáctica se usa cada vez más en el tratamiento de tumores cerebrales primarios y metastásicos. Se indica en aquellos definidos y pequeños donde las radiaciones se administran directamente en el tumor cerebral, reduciendo la radiación sobre el tejido sano y los efectos adversos. Su objetivo es el control local del tumor (aumento del volumen menor al 25 % en la resonancia magnética) (11,12). Esta dirige una dosis única de radiación ionizante a una metástasis, guiada por tomografía o resonancia, a través de coordenadas tridimensionales. Este método permite que el objetivo reciba la mayor radiación con un diámetro, máximo, de 3 cm, siendo apropiado para el uso en metástasis pequeñas y lesiones intracraneales primarias (13). También es la opción inicial preferida en oligometástasis (hasta 4) menores de 4 cm (14-16).

Los dispositivos más utilizados actualmente son el acelerador lineal (LINAC), el Gamma Knife y el CyberKnife®, que permiten la aplicación de una sola dosis alta de radiación, la localización estereotáctica de la lesión guiada por imágenes, el cálculo computarizado de dosis, un gradiente de dosis pronunciado y una aplicación precisa de la radiación (17).

El CyberKnife® es un sistema radioquirúrgico robótico controlado por computadora con ayuda de la tomografía o resonancia. Funciona por la interacción entre la guía automática, las imágenes y el acelerador lineal; es útil en muchos órganos, incluso, en los tumores móviles en los que rastrea el movimiento de estos, y ajusta en tiempo real (18-21). Comparaciones previas mostraron que la radiocirugía tuvo una proporción de supervivencia aumentada de 1 año (40 %), en comparación con el grupo de tratamiento con radioterapia (17 %). El control intracerebral al año con radiocirugía fue 55 % frente a 17 % con radioterapia y el control local fue 68 % frente al 19 % respectivamente, lo cual favoreció al grupo del tratamiento con radiocirugía estereotáctica (22,23). Otro beneficio es la mejoría de la calidad de vida, sin embargo, requiere de vigilancia frecuente y recuperación de las recidivas (24,25).

Los objetivos de este estudio fueron describir, en una población propia, las características tumorales antes del tratamiento (origen, número, localización, morfología y volumen de las metástasis), así como los resultados de la terapia en cuanto al control tumoral y los efectos adversos observados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, de fuente mixta. Se evaluó la respuesta a la radiocirugía estereotáctica robótica realizada con CyberKnife® en un grupo de adultos atendidos en el Instituto de Neurología de Colombia entre los años 2013 y 2018, calculando el porcentaje de control tumoral de la radiocirugía estereotáctica robótica. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de ética de la Institución. Se realizó revisión de las historias clínicas garantizando la confidencialidad y privacidad de los pacientes incluidos en el estudio.

Fuente de información

Se usó una fuente de información mixta, se obtuvieron datos de las historias clínicas electrónicas del Instituto de Neurología de Colombia, además, los investigadores evaluaron las resonancias magnéticas de los participantes antes y después del tratamiento para obtener la información referente a las características tumorales.

Muestreo y tamaño muestral

Se utilizó un muestreo a conveniencia, obteniéndose un total de 86 pacientes entre enero 1 de 2013 y diciembre 31 de 2018. Luego de elegir a quienes cumplieron con los criterios de selección, la muestra quedó conformada por 31 pacientes y 62 metástasis.

Selección de los participantes

Se seleccionaron adultos con metástasis cerebrales de cualquier origen, intervenidos con CyberKnife® y que tuvieran estudios imagenológicos previos y de seguimiento realizado en el Instituto Neurologico de Colombia, se tomó solo la imagen previa al tratamiento y del último control. Los pacientes con metástasis leptomeningea fueron excluidos debido a que se considera enfermedad diseminada.

Control de sesgos

Para controlar el sesgo de clasificación los criterios diagnósticos fueron unificados para todos los autores y las imágenes fueron evaluadas simultáneamente por todos ellos.

Desenlace

El desenlace de interés fue el control tumoral obtenido con el tratamiento (crecimiento del tumor menor al 25 %). Se evaluaron las condiciones demográficas, características del tumor primario y de las metástasis, particularidades del tratamiento, efectos adversos y los resultados del tratamiento.

Los datos se recolectaron en una hoja de cálculo en Microsoft Excel®, versión 16. La base de datos se analizó con el *software* IBM SPSS Statistics® 24. Se calcularon los estadísticos descriptivos para variables cuantitativas (medias y desviaciones estándar, medianas y rangos intercuartílicos) y categóricas (frecuencias absolutas y relativas). Algunas medidas de asociación exploratorias se presentan como Odds Ratio (OR), con su respectivo intervalo de confianza del 95%. No se hallaron datos perdidos o anómalos, todas las variables cuantitativas se distribuyeron de forma no normal.

RESULTADOS

Se evaluaron 31 pacientes para un total de 62 metástasis incluidas en el análisis. La mayoría fueron mujeres, representando el 74,19 % de toda la muestra. La mitad de los pacientes tenía 54 años: el más joven era de 38 años y el mayor de 78; aproximadamente la cuarta parte de los enfermos se encontraba en la séptima década de la vida (Tabla 1).

El tumor primario más observado fue de pulmón, abarcando casi la mitad de los casos (58,4 %), seguido del cáncer de mama en (25,8 %) y del renal (6,5 %). El melanoma y el cáncer de ovario y tiroides sumaron el 12,9 % de los casos (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con CyberKnife® (2013-2018)

Variables	Mediana	*RIQ	
Edad	54	43-62	
Numero de Metástasis	2	1-3	
		†n=31	%
Sexo	Masculino	8	25,8
	Femenino	23	74,19
Tumor primario	Melanoma	1	3,2
	Tiroides	1	3,2
	Ovario	2	6,5
	Riñón	2	6,5
	Mama	8	25,8
	Pulmón	17	54,8
		†n=62	%
Ubicación Metástasis	Cerebelo	10	16,1
	Frontal	21	33,9
	Parietal	13	21
	Temporal	9	14,5
	Occipital	5	8,1
	Puente	3	4,8
	Cava trigeminal derecha	1	1,6
Morfología de las Metástasis	Lecho quirúrgico	4	12,9
	Necrótica	36	48,4
	Sólida	22	38,7

*RIQ: rango intercuartílico, † n: número de observaciones, Fuente: creación propia

La mitad de los pacientes tenían más de dos metástasis. Estas se ubicaron en su mayoría en los lóbulos frontales

(33,9 %). Luego en los lóbulos parietales (21 %) y en el cerebelo en el 16,1 % de los casos. En último lugar, en los lóbulos temporales en el 14,5 % de los pacientes. Las metástasis en los lóbulos occipitales y puente fueron menos frecuentes (8,1 % y 4,8 %, respectivamente). Hubo un solo caso de metástasis en la cava trigeminal derecha.

El volumen tumoral inicial mínimo fue de 0,108 cc³, con un máximo de 20,8 cc³, de las cuales el 50 % fueron mayores a 0,189 cc³. En el otro extremo, el volumen tumoral posterior al tratamiento tuvo un promedio de 3,84 cc³, en la mitad de las metástasis fue mayor a 0,48 cc³, con un valor máximo de 24,9 cc³, observado en 29 lesiones (Tabla 2); se halló una nueva lesión en un paciente.

Tabla 2. Condiciones del tratamiento, resultados y efectos adversos de las lesiones metastásicas tratadas con CyberKnife® (2013-2018)

Variables	Mediana	*RIQ	
Dosis de Radiación	20	18-24	
Edema Inicial	0	0-32	
Edema Final	0	0-13,25	
Volumen Previo	0,19	0,07-2,04	
Volumen posterior	0,07	0-0,67	
-	-	†n=62	%
Recibió Tratamiento previo	No	19	30,6
	Si	43	69,4
Resección previa	No	32	51,6
	Si	30	48,4
Quimioterapia previa	No	32	51,6
	Si	30	48,4
Radioterapia Holocraneana previa	No	41	66,1
	Si	21	33,9
CyberKnife Previo	No	40	64,5
	Si	22	33,9
Radionecrosis	No	50	80,6
	Si	12	19,4
Edema vasogénico	No	14	22,6
	Si	48	77,4
Recaída	No	25	40,3
	Si	37	59,7
Concordancia con el planeamiento	No	13	21
	Si	49	79
Control tumoral	No	10	16,1
	Si	52	83,9

*RIQ: rango intercuartílico, † n: número de observaciones, Fuente: creación propia

Aproximadamente la mitad de las metástasis fueron de tipo necrótico (48,4 %), el 38,7 % fueron sólidas y el resto de estas correspondieron a lechos quirúrgicos. El 69,4 % de las lesiones recibió al menos un tratamiento previo: alrededor de la mitad fue reseca, con igual porcentaje de ellas bajo algún esquema de quimioterapia (48,4 %), un tercio recibió radioterapia holocraneana (33,9 %) y, de forma muy similar, el 35,5 % se sometió a tratamiento con CyberKnife® previamente.

En una quinta parte (21 %) de los tratamientos ofrecidos no hubo concordancia con el planeamiento del procedimiento. En promedio se programaron 1,6 sesiones de CyberKnife® por lesión, la mitad tuvo más de una sesión de terapia, se hicieron hasta 5 sesiones en total. La radiación dada tuvo una dosis mínima de 10 Gy, la dosis máxima fue de 30 Gy, la mediana fue de 20 Gy.

Se obtuvo el control tumoral en gran parte de los participantes (83,9 %). Se encontró que en el 19,3 % de los pacientes hubo un aumento en el tamaño de la metástasis, hasta 59 veces el previo. Además, se demostró radionecrosis en casi la mitad de los pacientes (40,3 %) y en el 19,35 % de las lesiones tratadas. El edema vasogénico fue percibido en la mayoría de las lesiones (77,4 %), el edema inicial se encontró en la mitad de las metástasis, con un promedio de 19 mm de diámetro mayor, y un máximo de 98 mm y en el control final fue comprobado, igualmente, en el 50 % de las lesiones, con un promedio de diámetro mayor de 12,9 mm y un máximo de 91 mm. El edema aumentó en el 13,8 % de las metástasis, encontrándose una reducción del edema de más del 57 % del valor inicial en la mitad de ellas. Se encontró recaída en el 59,7 % de los tumores. El 82,4 % de los hombres y el 84,4 % de las mujeres alcanzaron el control tumoral (Tabla 3).

Tabla 3. Comportamiento de las características demográficas y tumorales de acuerdo con el control tumoral

Variables	Control Tumoral				OR†	IC‡ 95%
	Mediana	Si RIQ*	Mediana	No RIQ*		
Edad	53.5	41,37 - 62,63	59	53,75 - 64,25	0.96	0.914-1.019
Numero de Metástasis	2	1 - 3	2.5	1,75 - 3,25	1.09	0.626-1.908
Variables	Control Tumoral				OR†	IC‡ 95%
	Si n§	%	No §n	%		
Sexo						
Masculino	14	82.4	3	17.6	Referencia	
Femenino	38	84.4	7	15.6	1.16	0.264-5.135
Ubicación de las metástasis						
Cerebelo	8	80	2	20	Referencia	
Frontal	21	100	0	0	NS	
Parietal	9	69.2	4	30.8	0.562	0.080-3.939
Temporal	9	100	0	0	NS	
Occipital	2	40	3	60	0.166	0.166-1.777
Puente	2	66.7	1	33.3	0.5	0.028-8.705
Cava trigeminal derecha	1	100	0	0	NS	
Morfología de las metástasis						
Lecho quirúrgico	4	100	0	0		
Necrotica	31	86.1	5	13.9	NS	
Sólida	17	77.3	5	22.7		
Tumor primario						
Melanoma	2	100	0	0		
Tiroides	3	75	1	25		
Ovario	1	33.3	2	66.7		
Riñón	4	66.7	2	33.3	NS	
Mama	16	94.1	1	5.9		
Pulmón	26	86.7	4	13.3		

* RIQ: rango intercuartílico. † OR: Odds Ratio. ‡ IC: intervalo de confianza. § n: número de observaciones.

|| NS: no significativo. Fuente: creación propia

En cuanto al tumor primario, todas las metástasis de melanoma maligno tuvieron control tumoral, así como en el 75 % de los secundarios a cáncer de tiroides, el 33,3 % de las que tenían como primario tumor de ovario, el 66,7 % de los de riñón, el 94,1 % de los de mama y el 86,7 % de los de pulmón.

Sobre la ubicación de las metástasis, se alcanzó el control tumoral en el 80 % de las lesiones en el cerebelo, en el 100 % de las localizadas en los lóbulos frontales, en el 69,2 % en los lóbulos parietales, en el 100 % en los lóbulos temporales, en el 40 % de los occipitales y, en el 66,7 % de las localizadas en el puente.

Se consiguió el control en el 100 % de las lesiones en los lechos quirúrgicos, también en el 86,1 y 77,3 % de las lesiones necróticas y sólidas, respectivamente.

Sobre los tratamientos previos, se controlaron el 78,1 % de las metástasis resecaadas frente al 90 % en las no resecaadas; en las lesiones que recibieron quimioterapia previa se halló el 84,4 % de control en relación a las que no tuvieron esta terapia con 83,3 % de control (Tabla 4).

Hubo control en el 69,2 % de las no concordancias en el planeamiento y en el 87,8 % de las concordancias.

Tabla 4. Condiciones del tratamiento, resultados y efectos adversos según el control tumoral

Variables	Control Tumoral				OR [†]	IC [‡] 95%
	Si		No			
	Mediana	RIQ *	Mediana	RIQ *		
Dosis de Radiación	20	18-24	22,5	20-24	0,85	0,674-1,088
Edema inicial	0	0-32	8,5	0-21	0,99	0,971-1,017
Edema final	0	0-9,5	15	0-63	0,97	0,946-0,994
Volumen previo	0,2	0,06-2,16	0,12	0,07-1,32	1,01	0,855-1,193
Volumen posterior	0,05	0-0,17	1,38	0,39-8,93	0,75	0,583-0,965
Control Tumoral						
Variables	Si		No		OR [†]	IC [‡] 95%
	n [§]	%	n [§]	%		
Recibió tratamiento						
No	17	89,4	2	10,5	Referencia	
Si	35	81,4	8	18,6	0,51	0,098-2,691
Resección previa						
No	25	78,1	7	21,9	Referencia	
Si	27	90	3	10	2,52	0,586-10,827
Quimioterapia previa						
No	27	5	5	15,6	Referencia	
Si	25	5	5	16,7	0,92	0,239-3,584
Radioterapia holocraneana previa						
No	34	7	7	17,1	Referencia	
Si	18	3	3	14,3	1,23	0,284-5,263
CiberKnife previo						
No	35	5	5	12,5	Referencia	
Si	17	5	5	22,7	0,48	0,123-1,908
Radionecrosis						
No	44	6	6	12	Referencia	
Si	8	4	4	33,3	0,27	0,062-1,189
Edema Vasogenico						
No	13	1	1	7,1	Referencia	
Si	39	81,3	9	18,8	0,33	0,038-2,888
Recaída						
No	20	80	5	20	Referencia	
Si	32	86,5	5	13,5	1,6	0,410-6,231
Concordancia con el planeamiento						
No	9	69,2	4	30,8	Referencia	
Si	43	87,8	6	12,2	3,18	0,734-13,645

* RIQ: rango intercuartílico, †OR: Odds Ratio, ‡IC: intervalo de confianza, § n: número de observaciones, Fuente: creación propia

DISCUSIÓN

En este estudio de la experiencia local del tratamiento con CyberKnife® la edad promedio de los pacientes tratados fue de 53,7 años, hallazgos son similares a los reportes en otras poblaciones (11). Los tumores que más frecuentemente producen metástasis en el cerebro se encuentran en los grupos etarios de referencia, lo que puede explicar la similitud de las edades entre los participantes; a esto se suma que las personas con metástasis cerebrales con mayor esperanza de vida son mejores candidatos para esta terapia con el fin de evitar el deterioro cognitivo, por lo que se usa más continuamente esta intervención en estos grupos de edad.

El origen de las metástasis cerebrales según el tumor primario sigue la proporción esperada según la literatura disponible, el más frecuente fue el cáncer de pulmón, seguido por el de mama (11,26,27), como sucedió con nuestros hallazgos.

El control tumoral local se logró en el 83,9 % de los pacientes, datos que concuerdan con los de otros autores como Nishizaki *et al.* (28), quienes hallaron el control tumoral en el 83 % de los pacientes y Hara *et al.*, reportaron el control en el 87 % (29), por encima de lo encontrado en otros estudios como el de Wang *et al.*, que describieron el control en el 77,9 % de los pacientes (27), probablemente en relación con los criterios utilizados para definir el control tumoral.

La localización más frecuente de las metástasis, en lo que respecta el lóbulo frontal, se asemeja con la proporción previamente encontradas en México (30). Luego de una búsqueda concienzuda, no encontramos evidencia científica más amplia sobre este factor. Algunos autores (28) mencionan que las lesiones de gran tamaño y de ubicación infratentorial tienen peor pronóstico; si bien existen este tipo de aproximaciones, consideramos que en aras de definir si se propone el tratamiento con CyberKnife® o no, no hay diferencia significativa en conocer la ubicación topográfica de las lesiones. Sin embargo, sí es importante para determinar las dosis y anticipar los efectos adversos como la radionecrosis; las investigaciones previas han demostrado que la ubicación más profunda de las metástasis favorece la incidencia de efectos adversos (31,32).

Las metástasis de tumores considerados radiorresistentes a la terapia como el melanoma (control en el 100 %) y el cáncer de células renales (control en el 66,7 %),

demonstraron una adecuada respuesta al CyberKnife®, como fue evidenciado por otros autores (29) con el control local del 87 %.

El porcentaje de radionecrosis hallado (19,35 %) fue similar al reportado en otras series, aunque, estos valores tienen una gran variabilidad que fluctúa entre el 6 (29) y el 29,6 % (10). El 19,3 % de las lesiones presentaron aumento en el tamaño posterior al tratamiento, este hallazgo fue descrito en otra investigación (26). Sin embargo, la gran mayoría de los incrementos de volumen de las lesiones son asintomáticos y solo requieren de observación.

En el 21 % de los tratamientos ofrecidos no se observó concordancia con el planeamiento previo de la radiocirugía en cuanto al número de metástasis tratadas o el tamaño del campo de radiación. La principal limitación de la radiocirugía estereotáctica robótica es la recaída regional con nuevas metástasis que podrían no haber sido visualizadas en las imágenes previas al tratamiento, ya sea por su pequeño tamaño o por las micrometástasis invisibles a los métodos diagnósticos. La optimización de las ayudas diagnósticas (resonancia magnética) en el planeamiento y el seguimiento de los pacientes es útil para tomar las mejores decisiones de tratamiento influenciando el control tumoral logrado.

Los pacientes que más se beneficiarían de la radiocirugía estereotáctica robótica son aquellos con poco deterioro cognitivo y mayor esperanza de vida, lesiones de tamaño moderado y con ubicaciones periféricas en el nivel del sistema nervioso central que favorecen mejores resultados. Se sugiere utilizar protocolos para la detección de la enfermedad metastásica cerebral con imágenes de seguimiento a los 3,6 y 12 meses, lo cual permitirá un mejor control y detección de las recaídas para decidir un tratamiento de salvamento.

Los resultados demostraron efectos positivos en el control de la enfermedad oligometastásica cerebral en los pacientes adecuadamente seleccionados. Sin embargo, se requiere de seguimientos más largos a las poblaciones más amplias para así poder evaluar verdaderas diferencias en las condiciones de interés.

En este estudio el tratamiento con CyberKnife® fue capaz de lograr el control en, al menos, cuatro quintas partes de las lesiones tratadas y, además, con una prevalencia aceptable de la radionecrosis como complicación.

LIMITACIONES

La muestra se obtuvo a través de un método no probabilístico y por tanto no tenemos certeza de representar la verdadera población diana. De igual forma, por las limitaciones del muestreo y las características de los individuos observados, estos hallazgos no necesariamente son extrapolables a otras poblaciones.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

FINANCIACIÓN

La realización de esta investigación se hizo con fondos propios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Langley RR, Fidler IJ. The biology of brain metastasis: Challenges for Therapy. *Clin Chem*. 2013;59(1):180-9. DOI 10.1373/clinchem.2012.193342.
- Nathoo M, Chahlavi A, Barnett GH, Toms SA. Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol*. 2005;58(3):237-42. DOI 10.1136/jcp.2003.013625.
- Kamar FG, Posner JB. Brain metastases. *Semin Neurol*. 2010;30(3):217-35. DOI 10.1055/s-0030-1255225.
- Shah N, Mohammad AS, Saralkar P, Sprowls SA, Vickers SD, John D, et al. Investigational chemotherapy and novel pharmacokinetic mechanisms for the treatment of breast cancer brain metastases. *Pharmacol Res*. 2018;132:47-68. DOI 10.1016/j.phrs.2018.03.021.
- Steeg PS, Camphausen KA, Smith QR. Brain metastases as preventive and therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(5):352-63. DOI 10.1038/nrc3053.
- Shmueli E, Wigler N, Inbar M. Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur J Cancer*. 2004;40(3):379-82. DOI 10.1016/j.ejca.2003.09.018.
- Matzenauer M, Vrana D, Melichar B. Treatment of brain metastases. *Biomed Pap*. 2016;160(4):484-90. DOI 10.5507/bp.2016.058.
- Lam WKJ, Chan JYK. Recent advances in the management of nasopharyngeal carcinoma. *F1000Res*. 2018;7(0). DOI 10.12688/f1000research.15066.1.
- SEOR. Manual Práctico de oncología Radioterápica. España: SEOR; 2013.
- Patel A, Dong T, Ansari S, Cohen-Gadol A, Watson GA, Moraes FY de, et al. Toxicity of Radiosurgery for Brainstem Metastases. *World Neurosurg*. 2018;119:e757-64. DOI 10.1016/j.wneu.2018.07.263.
- Sparacia G, Agnello F, Banco A, Bencivinni F, Anastasi A, Giordano G, et al. Value of serial magnetic resonance imaging in the assessment of brain metastases volume control during stereotactic radiosurgery. *World J Radiol*. 2016Dec 28;8(12):916-21. DOI 10.4329/wjr.v8.i12.916.
- Sharpton SR, Oermann EK, Moore DT, Schreiber E, Hoffman R, Morris DE, et al. The volumetric response of brain metastases after stereotactic radiosurgery and its post-treatment implications. *Neurosurgery*. 2014;74(1):9-15. DOI 10.1227/NEU.000000000000190.
- Aiyama H, Yamamoto M, Kawabe T, Watanabe S, Koiso T, Sato Y, et al. Complications after stereotactic radiosurgery for brain metastases: Incidences, correlating factors, treatments and outcomes. *Radiother Oncol*. 2018;129(2):364-9. DOI 10.1016/j.radonc.2018.08.018.
- Liu Q, Yuan HY, Xia K, Yuan Z. Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases. *Oncotarget*. 2016;7(11). DOI 10.18632/oncotarget.7131.
- Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):48-59. DOI 10.1016/j.ctrv.2013.05.002.
- Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):45-68. DOI 10.1007/s11060-009-0073-4.
- Velnar T, Bosnjak R. Radiosurgical techniques for the treatment of brain neoplasms: A short review. *World J Methodol*. 2018 Dec 14;8(4):51-58. DOI 10.5662/wjm.v8.i4.51.
- Jayaram M, Chin LS. Robotics and its applications in stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus*. 2007;23(6):E5. DOI 10.3171/FOC-07/12/E6.
- Chang SD, Murphy M, Geis P, Martin DP, Hancock SL, Doty JR, et al. Radiosurgery (the Cyberknife) in the Treatment of Brain and Spinal Cord Tumors. *Neurol Med Chir*. 1998;38:780-3. DOI 10.2176/nmc.38.780.

20. Kim YS. Cyberknife robotic radiosurgery system for cancer treatment. *J Korean Med Assoc.* 2008;51(7):630-7. DOI 10.5124/jkma.2008.51.7.630.
21. Gibbs IC. Frameless image-guided intracranial and extracranial radiosurgery using the Cyberknife T-Mrobotic system. *Cancer Radiother.* 2006;10(5):283-7. DOI 10.1016/j.canrad.2006.05.013.
22. Elaimy AL, MacKay AR, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Demakas JJ, Cooke BS, et al. Clinical outcomes of stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with metastatic brain tumors. *World Neurosurg.* 2011;75(5-6):673-83. DOI 10.1016/j.wneu.2010.12.006.
23. Rades D, Pfluemer A, Venning T, Schild SE. Comparison of different treatment approaches for one to two brain metastases in elderly patients. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(11):565-71. DOI 10.1007/s00066-008-1908-1.
24. Müller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, Schwarzbach C, Vauth C, von der Schulenburg JMG, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol.* 2009;91(1):67-74. DOI 10.1016/j.radonc.2008.12.001.
25. O'Beirn M, Benghiat H, Meade S, Heyes G, Sawlani V, Kong A, et al. The Expanding Role of Radiosurgery for Brain Metastases. *Medicines.* 2018;5(3):90. DOI 10.3390/medicines5030090.
26. Patel TR, McHugh BJ, Bi WL, Minja FJ, Knisely JPS, Chiang VL. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(10):1885-92. DOI 10.3174/ajnr.A2668.
27. Wang ZZ, Yuan ZY, Zhang WC, You JQ, Wang P. Brain metastasis treated with cyberknife. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(16):1847-50.
28. Nishizaki T, Saito K, Jimi Y, Harada N, Kajiwara K, Nomura S, et al. The role of cyberknife radiosurgery/radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors. *Minim Invasive Neurosurg.* 2006 Aug;49(4):203-9. DOI 10.1055/s-2006-947998.
29. Hara W, Tran P, Li G, Su Z, Puataweepong P, Adler JR, et al. CyberKnife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery.* 2009;64(2 SUPPL.):26-32. DOI 10.1227/01.NEU.0000339118.55334.EA.
30. Poblete Poulsen T, Donoso C MT, Holzer MF. Caracterización de pacientes operados de metástasis cerebral en el Instituto de Neurocirugía Asenjo (INCA). *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2008;46(2):101-6. DOI 10.4067/S0717-92272008000200003.
31. Nichol A, Ma R, Hsu F, Gondara L, Carolan H, Olson R, et al. Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(2):312-21. DOI 10.1016/j.ijrobp.2015.10.017.
32. Le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(8):903-14. DOI 10.1080/14737175.2016.1184572.

