



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

**La Esfericidad de Metástasis Cerebrales  
como Factor Pronóstico en la Respuesta al  
Tratamiento con Radiocirugía**

**TRABAJO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN EL CURSO DE POSGRADO  
DE ALTA ESPECIALIDAD EN RADIONEUROCIROGÍA

**PRESENTA**

Juan Carlos Heredia Gutiérrez

**TUTOR DE TRABAJO**

Dr. Sergio Moreno Jiménez



Ciudad de México, enero de 2022



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ  
SERVICIO DE RADIONEUROCIRUGÍA

### **TÍTULO DEL PROYECTO**

**La Esfericidad de Metástasis Cerebrales como Factor Pronóstico en la  
Respuesta al Tratamiento con Radiocirugía**

**Tesista:**

Dr. Juan Carlos Heredia Gutiérrez  
Departamento de Radioneurocirugía.  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.  
E-mail: [jcheredia97@hotmail.com](mailto:jcheredia97@hotmail.com) Teléfono: 55 56 06 38 Ext. 4472

**Asesor clínico y metodológico:**

Dr. Sergio Moreno Jiménez  
Jefatura del Departamento de Neurocirugía.  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.  
E-mail: [smoreno@inn.edu.mx](mailto:smoreno@inn.edu.mx) Teléfono: 55 56 06 38 Ext. 4472

**NUMERO DE REGISTRO: 41/21**



---

**DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIROGIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

---

**DR. SERGIO MORENO JIMENEZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**RADIONEUROCIROGIA**

---

**DR. SERGIO MORENO JIMENEZ**  
**TUTOR DE TRABAJO**

**SALUD**



INSTITUTO NACIONAL DE  
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Ciudad de México a 08 de junio del 2021

**INNN-DI-DIC 146-2021**

**ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO 41/21**

**DR. SERGIO MORENO JIMÉNEZ**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**  
**P R E S E N T E**

La presente es para informarle que su protocolo de investigación **No. 41/21** intitulado: **La esfericidad de metástasis cerebrales como factor pronóstico en la respuesta al tratamiento con radiocirugía**", ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 07 de junio del 2021 como:

**Aprobado**

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta **diciembre 2021** según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

**ATENTAMENTE**



**DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

c.c.p. Expediente

SERIE: 25.1

ATE

DR. JEFF



## AGRADECIMIENTOS

*A mis maestros:*

*Dr. Sergio Moreno y al Dr. Axayácalt Gutiérrez por haberme permitido ser parte de este Instituto, abrirme camino en esta área de estudio y su invaluable ejemplo durante todo el curso*

*A los médicos adscritos del servicio de Radioneurocirugía:*

*Dra. Laura Hernández, Dr. Alejandro Rodríguez, Dr. Miguel Ángel Celis por toda su disposición, orientación y ayuda a lo largo de este año*

*A mis compañeros del curso:*

*Gabriel, Miryam, Araminta, Iñigo, Lilibeth y Mauricio por haber hecho de este año una gran experiencia y por haberme permitido aprender algo de cada uno de ustedes*

*A todo el personal del área de Radioneurocirugía:*

*Por recibirnos con la mejor actitud y siempre indicarnos el camino correcto siempre buscando lo mejor para los pacientes*

*Y, especialmente, a mi Mamá, Mamá Irma y Emma, quienes, a pesar de la distancia, siempre han sido mi principal apoyo sin el cual no hubiera podido alcanzar esta meta y continuaran por siempre siendo los pilares que me motivan a continuar el crecimiento personal y académico*

## ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>IRM</b>	Imagen de resonancia magnética
<b>TC</b>	Tomografía computada
<b>SRS</b>	Radiocirugía estereotáctica
<b>FSRT</b>	Radiocirugía estereotáctica fraccionada
<b>LINAC</b>	Acelerador lineal
<b>CK</b>	CyberKnife
<b>GK</b>	Gamma knife
<b>RPA</b>	Escala pronóstica Recursive Partitioning Analysis
<b>GPA</b>	Escala pronóstica Graded Prognostic Assessment
<b>KPS</b>	Escala funcional Karnofsky
<b>ECOG</b>	Escala funcional Eastern Cooperative Oncology Group
<b>V</b>	Volumen
<b>A</b>	Área
<b>Gy</b>	Gray

## ÍNDICE

1.	RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN .....	1
2.	MARCO TEÓRICO .....	2
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	7
4.	HIPÓTESIS .....	8
	a. Hipótesis de trabajo .....	8
	b. Hipótesis estadística .....	8
5.	OBJETIVOS .....	9
	a. Objetivo principal .....	9
	b. Objetivos secundarios/específicos .....	9
6.	JUSTIFICACIÓN .....	10
7.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	11
	a. Población de estudio .....	11
	b. Criterios de selección .....	13
8.	VARIABLES .....	14
9.	PLAN ESTADÍSTICO .....	18
	a. Descriptivo .....	18
	b. Analítico (inferencial) .....	18
	c. Paquetería utilizada .....	18
10.	METODOLOGÍA .....	19
	a. Recursos humanos .....	19
	b. Recursos materiales .....	19
	c. Procedimiento de obtención consentimiento informado .....	19
	d. Intervención propuesta .....	20
	e. Métodos e instrumentos de recolección de datos .....	20
	f. Manejo y procesamiento de datos .....	21
	g. Seguridad y reporte de eventos adversos .....	21
11.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	22
12.	CONSIDERACIONES FINANCIERAS .....	23
13.	CRONOGRAMA .....	24
14.	RESUMEN CURRICULAR.....	25
15.	DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES .....	26
16.	RESULTADOS .....	27
17.	DISCUSIÓN .....	37
18.	CONCLUSIONES .....	40
19.	REFERENCIAS .....	41
20.	ANEXOS .....	43

## 1. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

### **Título:**

La esfericidad de metástasis cerebrales como factor pronóstico en la respuesta al tratamiento con Radiocirugía

### **Objetivo:**

Determinar si la esfericidad tiene un valor pronóstico en la respuesta volumétrica de metástasis cerebrales de diferentes tipos de tumor primario tratadas con radiocirugía.

### **Material y Métodos:**

Estudio retrospectivo donde se evaluaron pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales tratadas con radiocirugía y sin antecedente de radioterapia a holocráneo con diferentes tipos de primario y número de metástasis, tratados en la unidad de Radioneurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" de la Ciudad de México, en el periodo del 2016 al 2020. Se evaluaron independientemente cada una de las metástasis en la resonancia magnética previa al tratamiento para determinar la esfericidad y su volumen; se evaluaron las imágenes de resonancia magnética de seguimiento para determinar el control local y la respuesta volumétrica. Se realizaron pruebas estadísticas para la prueba de hipótesis.

### **Resultados:**

Se evaluaron 35 pacientes con un total de 177 metástasis, la mediana de edad fue de 54 años, 16 hombres y 19 mujeres, con estado funcional ECOG entre 0-2; los tumores primarios más frecuentes fueron: cáncer de pulmón (24.9%), cáncer renal (24.9%) y cáncer de mama (19.2%); el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 18.4 meses. La mediana de esfericidad resultó en 0.777, mientras que el volumen inicial tuvo una mediana de 0.127cc; el 13.6% de las metástasis tuvo una respuesta completa al término del seguimiento, 16.4% respuesta parcial, 42.4% enfermedad estable, 27.7% con incremento de volumen. Se utilizó como punto de corte de esfericidad 0.8 para determinar apego a la forma esférica, 37.5% de las metástasis presentó una esfericidad  $\geq 0.8$ . Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.001$  al dividir los grupos con el punto de corte de esfericidad de 0.8 al compararlo con los tipos de tumor primario, obteniendo una mayor frecuencia de cáncer de pulmón en el grupo con esfericidad  $\geq 0.8$  y con una  $p=0.002$  al dividir en grupo de acuerdo con la respuesta volumétrica, con mayor frecuencia en el grupo que presentó incremento de volumen con una esfericidad menor a 0.8; sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el cambio de volumen total al final de seguimiento, ni en las metástasis que presentaron respuesta completa o una disminución del volumen  $\geq 30\%$  entre los grupos divididos por esfericidad de 0.8.

### **Conclusiones:**

La esfericidad permite categorizar a las metástasis cerebrales permitiendo determinar cuales presentaron un incremento de volumen posterior al tratamiento y presentaron una diferencia por tipo de primario, sin embargo, no se pudo determinar que a mayor esfericidad tuvieran una mayor disminución de volumen. Este estudio da pauta a mayor investigación de las características radiómicas de los tumores en estudios con mayor número de muestra e información clínica.

### **Palabras clave:**

Radiocirugía, metástasis cerebrales, radiómica, esfericidad

## 2. MARCO TEÓRICO

Las metástasis cerebrales representan el tumor de sistema nervioso central (SNC) más frecuente en adultos. La incidencia se encuentra dentro del rango de 8.3 a 14.3 casos por 100,000. Se estima que entre el 20 al 40% de los pacientes con cáncer las presentan en algún punto de la enfermedad<sup>1</sup>.

Existe una tendencia en el incremento en el diagnóstico de metástasis cerebrales, esto debido a la mejoría en las técnicas de imagen de resonancia magnética que permiten una detección de lesiones en etapas más tempranas y, también, al incremento en la sobrevivencia de los pacientes asociado al desarrollo de nuevos tratamientos sistémicos de quimioterapia, inmunoterapia y terapias blanco que se llegan a emplear en las diferentes estirpes tumorales<sup>2</sup>.

La frecuencia de desarrollo de metástasis cerebrales se encuentra relacionada con el tipo de tumor primario y su subtipo histológico, siendo los más frecuentes en desarrollar metástasis: cáncer de pulmón (19.9%), melanoma (6.9%), cáncer renal (6.5%), cáncer de mama (5.1%) y cáncer colorrectal (1.8%). Dentro de estos, los pacientes con cáncer de pulmón y melanoma tienen mayor probabilidad de presentar metástasis cerebrales desde el momento del diagnóstico<sup>3</sup>.

El diagnóstico de metástasis cerebrales se asocia a mayor morbilidad y mortalidad de los pacientes. Aproximadamente, el 72% de los pacientes se presenta con una metástasis única, mientras que el resto puede presentar metástasis múltiples. Los síntomas están asociados a la localización del tumor dentro del cerebro, al tamaño tumoral y al número de lesiones, estos síntomas se pueden presentar más frecuentemente como: déficit motor y de nervios de cráneo, afasia, hidrocefalia, letargo, cefalea, náusea, vómito, crisis epilépticas y alteraciones en la personalidad<sup>4</sup>.

El tratamiento local de las metástasis cerebrales puede ser: quirúrgico con radioterapia adyuvante, radioterapia a holocráneo o con radiocirugía.

El tratamiento quirúrgico se prefiere en metástasis únicas, accesibles quirúrgicamente, sintomáticas, grandes (mayores a 5cm), que condicionen efecto de masa y donde exista una incertidumbre diagnóstica.

El tratamiento quirúrgico sin radioterapia adyuvante demostró tasas insuficientes de control local, la adición de radioterapia permitió incrementar el control local, aunque sin presentar beneficio en la sobrevida global. Debido a esto, posterior a la resección de metástasis se requiere de alguna modalidad de radioterapia adyuvante<sup>5</sup>.

La radioterapia como modalidad única se ha preferido en tumores de histología radiosensible, no candidatos quirúrgicos, mal estado funcional, comorbilidades, tumores profundos, localizados en áreas elocuentes o en el caso de metástasis múltiples<sup>6</sup>.

Históricamente, el tratamiento de radioterapia a holocráneo representaba el estándar, sin embargo, este tratamiento está asociado a deterioro neurocognitivo a mediano plazo. Por lo que, se ha optado por tratamientos más localizados como la radiocirugía o el tratamiento a holocráneo con preservación de hipocampos, dependiendo de las características del paciente o a la disponibilidad de equipos de radioterapia<sup>7</sup>.

La radiocirugía estereotáctica es una modalidad de radioterapia donde se otorga una dosis alta de radiación de forma muy precisa y conformada a las metástasis, se puede prescribir como dosis única (SRS) o en tratamiento fraccionado entre 2 - 5 sesiones (FSRT), se otorga en equipos dedicados exclusivamente al tratamiento de radiocirugía como el Gamma knife (GK) o el CyberKnife (CK), y en equipos del tipo acelerador lineal (LINAC) que cuenten con el acondicionamiento para estos tratamientos.

La radiocirugía se ha convertido en la modalidad de tratamiento inicial de elección en metástasis limitadas, volúmenes menores y en pacientes con tumores primarios controlados y buen estado funcional, esto debido a que se ha demostrado que no presenta desventaja en sobrevida global en comparación con el tratamiento a holocráneo y se asocia a menor deterioro cognitivo, aunque puede asociarse a un incremento en la recaída cerebral, especialmente en pacientes donde existe enfermedad sistémica activa con un tumor primario no controlado<sup>8</sup>. Las limitantes de la radiocirugía son principalmente la falta de disponibilidad de los equipos dedicados a esta forma de tratamiento y la dificultad de planear tratamientos a metástasis múltiples logrando cumplir con las restricciones a órganos adyacentes; sin embargo, los avances en la tecnología para la implementación de radiocirugía ha permitido lograr el tratamiento de múltiples metástasis cerebrales simultáneamente de forma segura y

poder otorgar tratamientos de radiocirugía en aceleradores lineales convencionales, los cuales tiene mayor distribución y accesibilidad a nivel mundial<sup>9,10</sup>.

El control local de la radiocirugía por histología tumoral es el siguiente: cáncer de mama 90-94%, cáncer de pulmón 81-98%; y en histologías consideradas más radorresistentes como melanoma y cáncer renal, el control local se reporta en 73-90% y en 83-96%, respectivamente<sup>11</sup>.

Se han buscado factores pronósticos que permitan encontrar a los pacientes que sean candidatos ideales para tratamiento con radiocirugía, con la finalidad de limitar la falla local y cerebral, retrasando la necesidad de tratamientos de rescate que comprometan el beneficio sobre la neurocognición que ofrece la radiocirugía<sup>12</sup>.

Los factores pronósticos asociados a las características clínicas del paciente son: el tipo de tumor primario, número de metástasis, la enfermedad extracraneal limitada y el estado funcional; esto se evaluaba inicialmente con la escala Recursive Partitioning Analysis (RPA) y, posteriormente, con la escala Graded Prognostic Assessment (GPA). Las cuales se pueden encontrar en las Tabla 1 y 2, respectivamente.

Estas escalas tienen el beneficio de ser fáciles de utilizar y permiten determinar una sobrevida estimada del paciente, con lo cual se puede hacer selección del tratamiento más individualizado dependiente de su estimación de sobrevida<sup>13</sup>. Actualmente se han desarrollado otras escalas GPA por tipo de tumor primario con mayor precisión en su estimación.

Tabla 1. Escala Recursive Partitioning Analysis (RPA)			
Crterios	Clase RPA I	Clase RPA II	Clase RPA III
Estado funcional escala de Karnofsky (%)	≥ 70	≥ 70	< 70
Edad (años)	< 65	≥ 65	≥ 65
Estado de enfermedad sistémica	Controlada	No controlada	No controlada
Presencia de metástasis extracraneal	No	Sí	Sí
Sobrevida	7.1 meses	4.2 meses	2.3 meses

Tabla 2. Escala Graded Prognostic Assessment (GPA)			
Parámetro	0	0.5	1.0
Estado funcional escala de Karnofsky (KPS)	<70	70-80	90-100
Edad	>60	50-59	< 50
Presencia de metástasis extracraneal	Sí	No aplica	No
Número de metástasis en el sistema nervioso central	> 3	2 - 3	1
Donde un valor de 4 se asocia a un mejor pronóstico y un valor de 0 a peor pronóstico			

Las características del tumor que se han evaluado y que han resultado con valor pronóstico sobre el control local y la supervivencia global han sido: el volumen de la lesión, el número de metástasis y la suma de los volúmenes de las lesiones<sup>14,15</sup>.

Recientemente se ha evaluado el papel de la radiómica en diferentes tipos de tumores, esta es una disciplina médica donde se extraen grandes cantidades de información de imágenes médicas de alta calidad para poder caracterizar la complejidad de la forma y textura de los tumores, permitiendo encontrar nuevas características con valor en el diagnóstico, estadificación, tratamiento y pronóstico, encontrándose relevancia clínica en una variedad de tumores y localizaciones como son los tumores de cabeza y cuello, tumores pulmonares, tumores ginecológicos y, dentro de los tumores del sistema nervioso central, en meningiomas, glioblastoma y metástasis cerebrales<sup>16</sup>. Algunas de estas características por imagen que cuentan con valor pronóstico son: compactación, desproporción esférica, esfericidad, proporción área a volumen, área de superficie, excentricidad y convexidad<sup>17, 18, 19</sup>.

El análisis radiómico presenta como limitante que requiere de imágenes de muy alta calidad, de programas computacionales especializados y equipos de cómputo con muy alta capacidad de procesamiento para realizarlo, los cuales no se encuentran disponibles para su evaluación rutinaria en instituciones de salud para la aplicación clínica y toma de decisiones diaria<sup>20</sup>.

La esfericidad es una de las características por imagen que se puede evaluar de forma más simple y sin necesidad de programas computacionales especializados; esta característica volumétrica se define como un índice que mide qué tanto se aproxima la forma de un tumor a la figura de una esfera.

La fórmula matemática para su cálculo es la siguiente:

$$Esfericidad = \frac{\pi^{1/3}(6V)^{2/3}}{A}$$

*Donde: V es el volumen del tumor, A es el área de superficie del tumor.*

Un valor de 0 representa el menor parecido a la esfera posible y un valor de 1 equivale a una esfera perfecta.

Como antecedente, la esfericidad en metástasis cerebrales se evaluó por Ko, et al. (2020), quienes analizaron el valor del volumen y de la esfericidad en el control local y sobrevida global en pacientes con número limitado de metástasis (1-4) de cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con radiocirugía, encontrando en el análisis multivariado que estas variables son estadísticamente significativas sobre el control local<sup>21</sup>.

Sin embargo, no existen otros estudios que evalúen la esfericidad en otros tipos de tumores primarios y con más de 4 metástasis, por lo que el objetivo del presente estudio es realizar esta evaluación en metástasis múltiples y diferentes tipos de tumor primario con lo cual se podría aplicar el análisis rutinario de este parámetro volumétrico para poder definir qué pacientes presentarán mayor beneficio con el tratamiento de radiocirugía.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La radiocirugía es uno de los tratamientos de primera línea para las metástasis cerebrales sin importar el tipo de tumor primario.

No existe estudio previo que evalúe el parámetro de esfericidad en metástasis cerebrales múltiples y diferentes tipos de primario como un factor pronóstico sobre la respuesta volumétrica en metástasis tratadas con radiocirugía.

Por ello, determinar si la esfericidad representa un factor pronóstico asociado a un mejor control local asociado a una mejor respuesta volumétrica de metástasis cerebrales tratadas con radiocirugía permitirá hacer una mejor selección de pacientes que se beneficiarían de este tratamiento como primera línea.

Además de aportar más información sobre la importancia de la búsqueda de características radiómicas para la mejor clasificación tumoral apoyado en los estudios de imagen.

## 4. HIPOTESIS

### a. Hipótesis de trabajo

La esfericidad de las metástasis cerebrales es factor pronóstico sobre la respuesta volumétrica en pacientes tratados con radiocirugía

### b. Hipótesis estadística

#### I. Nula

Un valor de esfericidad de las metástasis cerebrales  $\geq 0.8$  no se asocia a una disminución  $\geq 30\%$  en el volumen de la metástasis en pacientes tratados con radiocirugía.

#### II. Alterna

Un valor de esfericidad de las metástasis cerebrales  $\geq 0.8$  se asocia a una disminución  $\geq 30\%$  en el volumen de la metástasis en pacientes tratados con radiocirugía.

## 5. OBJETIVOS

### a. Objetivo principal

Determinar si la esfericidad de las metástasis cerebrales es factor pronóstico sobre la respuesta volumétrica en pacientes tratados con radiocirugía

### b. Objetivos secundarios/específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes tratados
2. Describir las características de los tumores primarios
3. Describir las características de metástasis cerebrales
4. Describir las características dosimétricas del tratamiento recibido (dosis y fraccionamiento)
5. Determinar el valor de esfericidad de las metástasis cerebrales
6. Determinar el control local de los pacientes
7. Determinar la respuesta volumétrica de las metástasis cerebrales en los estudios de resonancia magnética de control

## 6. JUSTIFICACIÓN

No existe estudio previo que evalúe el valor pronóstico sobre la respuesta volumétrica de la esfericidad de las metástasis cerebrales tratadas con radiocirugía aplicado en diferentes tipos de tumores primarios e independientemente del número de metástasis.

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es un referente a nivel nacional, con capacidad para realizar tratamientos de radioneurocirugía única o fraccionada y donde uno de los diagnósticos más frecuentes tratados en la unidad son las metástasis cerebrales por lo que se podrá contar con una población suficiente para poder realizar el estudio.

## 7. DISEÑO DEL ESTUDIO

**Diseño:** Casos y controles

**Estudio:** Observacional

**Seguimiento:** Longitudinal

**Direccionalidad:** Retrospectivo

### a. Población de estudio

#### I. Población blanco:

Pacientes con metástasis cerebrales que hayan sido tratados con radiocirugía (única o fraccionada) sin antecedente de radioterapia a holocráneo.

#### II. Población elegible:

Pacientes con metástasis cerebrales que hayan sido tratados con radiocirugía (única o fraccionada) sin antecedente de radioterapia a holocráneo que cuenten con estudio de resonancia magnética previa al tratamiento y de seguimiento.

#### III. Población de estudio

Pacientes con metástasis cerebrales que hayan sido tratados con radiocirugía (única o fraccionada) sin antecedente de radioterapia a holocráneo tratados en la unidad de radioneurocirugía del INNN durante el periodo del 2016 al 2020.

#### IV. Método de muestreo

Consecutivo no probabilístico

V. Tamaño de muestra

Tamaño de muestra para dos proporciones

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.20$$

$$Z_{\alpha} = 1.96 \quad Z_{\beta} = -0.84$$

$$\pi_1 = 85\% \quad \pi_2 = 60\%$$

$$\pi_1 - \pi_2 = 25\%$$

$$n = 47$$

VI. Número total de sujetos (por grupo o brazo)

47 por grupo

VII. Tamaño de efecto

Tamaño del efecto para el control local del 25%

VIII. Nivel de confianza

5%

IX. Poder estadístico

80%

## b. Criterios de Selección

### I. Inclusión

- Pacientes mayores de edad con diagnóstico de metástasis cerebrales
- Tratados en el servicio de radioneurocirugía del INNN en el periodo del 2016 al 2020
- Que hayan recibido radiocirugía en modalidad única o fraccionada
- Diagnóstico por imagen o biopsia de las metástasis

### II. Exclusión

- Pacientes que hayan recibido previamente radioterapia a holocráneo
- Metástasis cerebrales resecaadas quirúrgicamente previo a la radiocirugía

### III. Eliminación

- Pacientes que no cuenten con información clínica en el expediente clínico físico o electrónico
- Pacientes que no cuenten con al menos un estudio de control por IRM posterior al tratamiento
- Pérdida del seguimiento del paciente posterior al tratamiento
- Volumen de metástasis muy pequeño que no permita el cálculo de esfericidad

## 8. VARIABLES

Variables	Variable de desenlace (dependiente)			Instrumento y unidad de medición
	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	
<b>Control locorregional</b>	Ausencia o estabilidad en el crecimiento del tumor	Ausencia o estabilidad en el crecimiento del tumor evaluado en estudio IRM de control, se evaluará la respuesta utilizando los criterios de RANO-BM, se definirá como control local como la respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable, se definirá como ausencia de control local como progresión de la enfermedad.	Cualitativa dicotómica	Sí No
<b>Respuesta volumétrica</b>	Porcentaje de cambio entre el volumen inicial de una metástasis y el volumen posterior al tratamiento con los estudios de seguimiento	Porcentaje de cambio en el volumen entre el volumen inicial de una metástasis y el volumen posterior al tratamiento con los estudios de seguimiento medidos en la imagen de resonancia magnética	Cuantitativa continua	Número Porcentaje

### Principales variables independientes, covariables y confusoras

<b>Variables</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Instrumento y unidad de medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo de vida de una persona al momento de recibir el tratamiento de radiocirugía tomado del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Número Años
<b>Sexo</b>	Condición orgánica distintiva entre hombre y mujer	Condición orgánica distintiva entre hombre y mujer del paciente como está referido en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer
<b>KPS</b>	Escala para valoración del estado funcional de Karnofsky que permite clasificar a los pacientes de acuerdo con su limitación a la actividad diaria la cual tiene un rango de 0 – 100%	Valor de KPS que el paciente tiene al momento de recibir el tratamiento de radiocirugía como está referido en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Número Porcentaje
<b>Tipo de tumor primario</b>	Órgano donde se originó la célula cancerígena que causó las metástasis cerebrales	Órgano donde se originó la célula cancerígena que dio origen a las metástasis como está referido en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Pulmón Mama Melanoma Recto Renal No conocido Otros
<b>Enfermedad extracraneal</b>	Presencia de actividad tumoral fuera del cráneo	Presencia de actividad tumoral fuera del cráneo al momento de recibir el tratamiento de	Cualitativa dicotómica	Sí No

		radiocirugía como está referido en el expediente clínico		
<b>RPA</b>	Escala creada por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) basada en un análisis de particionamiento recursivo en la cual divide a los pacientes con metástasis cerebrales en tres grupos basado en sus características clínicas mediante la cual se puede predecir la supervivencia de los pacientes. Los factores predictivos favorables obtenidos por el RPA de la RTOG fueron definidos como: edad <65 años, índice Karnofsky $\geq 70$ , control del tumor primario y la ausencia de metástasis extracraneales.	Valor de RPA calculado en el paciente de acuerdo con las características descritas en el expediente clínico al momento de recibir el tratamiento de radiocirugía	Cualitativa Ordinal	Clase I Clase II Clase III
<b>Número de metástasis</b>	Cantidad de metástasis cerebrales identificadas por estudio de resonancia magnética	Cantidad de metástasis cerebrales por IRM	Cuantitativa discreta	Número Adimensional
<b>Localización de metástasis</b>	Localización de las metástasis en el encéfalo	Localización de las metástasis en el encéfalo determinado por estudio de imagen de resonancia magnética previa al tratamiento de radiocirugía	Cualitativa nominal	Frontal Parietal Temporal Occipital Tálamo Tallo Cerebelo

<b>Tipo de radiocirugía</b>	Tipo de fraccionamiento de radiocirugía en modalidad de fracción única o tratamiento fraccionado	Tipo de fraccionamiento de radiocirugía en modalidad de fracción única o tratamiento fraccionado que recibe el paciente	Cualitativa nominal	Fracción única Tratamiento fraccionado
<b>Dosis de radiación</b>	Cantidad de radiación en Grays que recibe el volumen de prescripción	Cantidad de radiación en Grays que recibe el volumen de prescripción para cada una de las metástasis	Cuantitativa discreta	Número (Grays)
<b>Volumen de metástasis</b>	Espacio ocupado por las metástasis en el encéfalo	Espacio ocupado por las metástasis en el encéfalo evaluado por el contorno de cada una de las lesiones sobre la IRM T1-Contrastada	Cuantitativa continua	Número (centímetros cúbicos)
<b>Esfericidad de metástasis</b>	Medida de que tanto se aproxima la forma de una metástasis a la figura de una esfera perfecta	Proporción de la superficie de área de una esfera (con el mismo volumen del tumor) con la superficie de área del tumor.	Cuantitativa continua	Número adimensional

## 9. PLAN ESTADÍSTICO

### Descriptivo

Se utilizaron medidas de tendencia central para la estadística descriptiva y se valoraron las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar normalidad

### Analítico (inferencial)

Se realizaron pruebas de T de Student o la Prueba U de Mann-Whitney para variables continuas; en variables categóricas se utilizará Chi-Cuadrada o Prueba exacta de Fisher. Las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y la distribución de supervivencias utilizando prueba de log-rank, el análisis de factor pronóstico mediante un análisis multivariado con Riesgos proporcionales de Cox

### Paquetería utilizada

Se utilizó paquete estadístico SPSS versión 25 y Microsoft Excel 365 versión 2111

## 10. METODOLOGÍA

Es un estudio retrospectivo, observacional donde se evaluaron a los pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales sin antecedente de radioterapia a holocráneo que hayan sido tratados en el periodo del 2016 al 2020 con radiocirugía en la unidad de Radioneurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” localizado en la Ciudad de México, se revisó la información clínica y demográfica en el expediente clínico físico y electrónico, se revisó la información del tratamiento recibido de radioterapia en el software de planeación de radioterapia Varian Eclipse y BrainLab, se valoró el estudio de resonancia magnética previa al tratamiento en la secuencia T1-Contrastada, para el cálculo de la esfericidad se utilizó el software 3D slicer y LIFEx, donde se contornearon las lesiones metastásicas de forma individual para obtener su información y se valoraron los estudios de resonancia magnética post tratamiento donde se contornearon las lesiones para determinar su volumen al final del seguimiento y con ello el control local y la respuesta volumétrica.

### a. Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Dr. Juan Carlos Heredia Gutiérrez	Tesista
2	Dr. Sergio Moreno Jiménez	Investigador principal y Asesor Metodológico

### b. Recursos materiales

Computadora personal con software de Excel, SPSS, 3D Slicer, LIFEx, computadora con acceso al sistema de imágenes del Instituto, computadora con acceso al sistema de planeación de radioterapia

### c. Procedimiento de obtención consentimiento informado

Por tratarse de un estudio retrospectivo observacional no se obtuvo consentimiento informado. Se obtiene carta de consentimiento informado en la consulta del servicio de radioneurocirugía para la programación del tratamiento en la consulta inicial.

d. Intervención propuesta

Por tratarse de un estudio observacional no se realizó intervención

e. Métodos e instrumentos de recolección de datos

<b>Hoja de recolección de datos</b>	
<b>La esfericidad de metástasis cerebrales como factor pronóstico en la respuesta al tratamiento con Radiocirugía</b>	
<b>Paciente Número:</b>	
<b>1. Datos generales</b>	
a. Nombre:	
b. Número de Identificación:	
c. Edad:	
d. Sexo:	
e. Lugar de origen:	
<b>2. Datos de enfermedad primaria</b>	
a. Estado funcional KPS y ECOG:	
b. Sitio primario:	
c. Variante histológica:	
d. Etapa:	
e. Tratamiento sistémico actual:	
f. Escala RPA:	
g. Escala GPA:	
h. Enfermedad sistémica:	
i. Controlada	
ii. No controlada	
i. Metástasis extracraneal	
i. Sí	
ii. No	
<b>3. Datos sobre la enfermedad metastásica cerebral</b>	
a. Número de lesiones	
b. Localización por metástasis	
c. Volumen por metástasis	
d. Esfericidad por metástasis	
<b>4. Datos dosimétricos de radiocirugía</b>	
a. Modalidad	
i. SRS	
ii. FSRT	
b. Fecha de tratamiento	
c. Dosis de tratamiento	
<b>5. Evaluación de respuesta</b>	
a. Seguimiento	
b. Control locorregional	
i. Sí	
ii. No	
c. Respuesta volumétrica: % de cambio	
d. Respuesta por RANO-BM	

f. Manejo y procesamiento de datos

Los datos se recolectaron en las hojas de captura de datos a partir de la información obtenida de forma retrospectiva a través del expediente físico del Instituto y del expediente electrónico, posteriormente se ingresaron en la base de datos de Microsoft Excel y se realizó a su procesamiento mediante el Software SPSS versión 25

g. Seguridad y reporte de eventos adversos

Por tratarse de estudio retrospectivo se evaluaron los efectos adversos y toxicidades de forma retrospectiva.

## 11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para el presente estudio, se contemplaron los aspectos éticos de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975.

Acata lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, considerándose una investigación sin riesgo, de acuerdo con el artículo 17 en su apartado I.

El protocolo fue sometido al Comité de Investigación en Salud para su revisión, siendo aprobado el día 20/08/2021 con OFICIO N° CEI/083/21. (Se agrega en anexos la Carta de Aprobación)

Se protegió la privacidad de los datos y la confidencialidad de los sujetos incluidos en este estudio.

El estudio no implicó ninguna maniobra experimental y se realizó de manera retrospectiva sobre la información de los pacientes obtenida de sus registros en el expediente clínico y radiológico. Toda la información se manejó en forma anonimizada y fue resguardada en computadoras de uso personal del investigador principal y alumno tesista.

## 12. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

a) Estudio patrocinado

No aplica por ser estudio autofinanciado

b) Recursos económicos con los que se cuenta:

Recursos personales del investigador y alumno tesista

c) Recursos económicos por solicitar:

Ninguno

d) Análisis de costo por paciente:

Ninguno

### 13. CRONOGRAMA

a. Duración estimada:

10 meses

b. Fecha de inicio tentativa:

15 de marzo de 2021

c. Fecha de término tentativa:

1 de diciembre de 2021

	Primer bimestre	Segundo bimestre	Tercer bimestre	Cuarto bimestre	Quinto bimestre	Sexto bimestre
Elección del tema	X					
Búsqueda y selección de bibliografía	X					
Elaboración de protocolo		X				
Revisión y aprobación de protocolo		X				
Recolección de datos			X			
Concentración de datos y análisis inicial de la información				X		
Análisis estadístico				X		
Elaboración de manuscrito					X	
Divulgación científica						X

## 14. RESUMEN CURRICULAR

1. Juan Carlos Heredia Gutiérrez:

Médico Cirujano

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (Cédula profesional 8142029)

Especialidad en Medicina Radiooncología

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social

Universidad Nacional Autónoma de México (Cédula especialidad 11671352)

2. Sergio Moreno Jiménez:

Licenciatura en Medicina Universidad Anáhuac CP2619179.

Neurocirugía

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (UNAM) CE4412196.

Radioneurocirugía

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (UNAM).

Maestría y doctorado en ciencias médicas UNAM-INNN.

Maestría en Economía y Negocios Universidad Anáhuac.

## 15. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

En acuerdo con el Artículo 63 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y al numeral 7.4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que durante el tiempo en que me encuentre desarrollando las funciones asignadas en el protocolo de Investigación intitulado "La esfericidad de metástasis cerebrales como factor pronóstico en la respuesta al tratamiento con radiocirugía" me comprometo en todo momento a actuar bajo los más estrictos principios de ética médica y profesional, para lo cual me apegaré a lo siguiente:

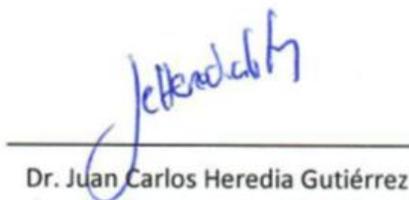
- En el desarrollo de mis funciones tendré acceso a información perteneciente a temas científicos y académicos, así como datos personales de los participantes, por lo que mantendré estricta confidencialidad de la información y datos generados en el proyecto de investigación.
- Cumpliré con las funciones exclusivamente en el cargo que me encuentre.
- En todo momento me conduciré con total imparcialidad y objetividad en la emisión de juicios sobre los resultados obtenidos del protocolo de investigación.
- No tengo situación de conflicto de interés real, potencial o aparente, incluyendo interés financiero, personal o familiar; así como tampoco otro tipo de relación con algún tercero que pudiera tener un interés comercial en el desarrollo, ejecución, resultados y difusión del protocolo de investigación.
- Hago constar que me conduciré por los principios generales de legalidad, honradez, lealtad, eficiencia, imparcialidad, independencia, integridad, confidencialidad y competencia técnica.
- Me comprometo que al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o aparente lo comunicaré al Presidente o Secretario del Comité de Ética en Investigación, Presidente del Comité de Investigación y al titular de la Dirección de Investigación.
- Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del protocolo de investigación.

Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones contenidas en este documento, a sabiendas de las responsabilidades legales en las que pudiera ocurrir por un mal manejo y desempeño en la honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mi trabajo.

Nombre y Firma de cada investigador:



Dr. Sergio Moreno Jiménez



Dr. Juan Carlos Heredia Gutiérrez

## 16. RESULTADOS

Se encontraron 98 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales se excluyeron 63 pacientes por no contar con estudio de resonancia magnética de control, por haber recibido el tratamiento fuera de la unidad o por antecedente de haber recibido tratamiento de radioterapia a holocráneo previo a la radiocirugía. Posterior a la exclusión de los pacientes, se trabajó con 35 pacientes quienes presentaban un total de 195 metástasis, sin embargo, se excluyeron del análisis 18 metástasis porque no contaban con un volumen suficiente para el cálculo de esfericidad por parte del software.

De los 35 pacientes analizados, 16 fueron hombres y 19 mujeres, con una mediana de edad de 54 años, con un rango de 23 a 88 años. El 40% de los pacientes son residentes de la Ciudad de México, el 25.7% residentes del Estado de México y el resto de otros estados (Puebla, Veracruz, Michoacán, Guerrero, Hidalgo, Morelos, Tamaulipas, Guanajuato, Tlaxcala). Las características clínicas de los pacientes están descritas en la Tabla 1.

Los pacientes presentaron como tipos de tumor primario en orden de frecuencia: cáncer de mama (37.1%), seguido por cáncer de pulmón (17.1%), cáncer renal (14.3%), tumores ginecológicos incluidos cáncer de ovario, cérvix y endometrio (8.6%), melanoma (5.7%), cáncer de tiroides (5.7%), tumores gastrointestinales en los que se incluyó cáncer de colon y recto (5.7%), cáncer de próstata (2.9%) y hepático (2.9%).

De los pacientes evaluados el 51.4% debutaron con metástasis en SNC al momento del diagnóstico de cáncer, 37.1% el diagnóstico fue secundario a una progresión de tumor primario y 34.3% presentó recurrencia del primario como metástasis cerebral.

El 57.1% se encontraban recibiendo algún tipo de tratamiento sistémico (quimioterapia, inmunoterapia o terapia blanco) al momento de la radiocirugía.

Igualmente, el 57.1% se encontraban con presencia de enfermedad sistémica activa al momento del tratamiento con radiocirugía, el sitio principal de enfermedad fue pulmón, seguido enfermedad ósea y hepática.

Al momento del diagnóstico de metástasis cerebrales el 42.9% de los pacientes se encontraban asintomáticos, 17.1% presentó cefalea, 11.4% debutó con crisis

epilépticas, 8.6% con algún déficit motor y el resto presentó alteraciones visuales, alteraciones del estado del despierto y mareo.

Cuatro pacientes tuvieron el antecedente de haber tenido resección de alguna metástasis cerebral (adicional a las que se trataron con radiocirugía); el 80% de los pacientes se encontraban con un buen estado funcional descrito como un ECOG entre 0-1 y un KPS del 90-100%, el 68.6% de los pacientes tuvieron una escala pronóstica RPA de 2 y en la escala GPA el 39.9% contaban con un valor entre 2.5 a 4 y el resto con un valor entre 0 a 2.

Recibieron un tratamiento 27 pacientes, seis tuvieron dos tratamientos y dos pacientes recibieron 3 y 4 tratamientos con radiocirugía a lo largo de su seguimiento, respectivamente. La mediana del número de metástasis tratadas fue de tres, con un rango de una a 30 lesiones metastásicas (tomando en cuenta todos los tratamientos en caso de haber recibido más de una radiocirugía). La mediana de volumen total de las metástasis por tratamiento fue de 2.40cc con un rango de 41.20cc.

La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes hasta el último control radiológico registrada en el expediente electrónico fue de 18.4 meses con un rango de 0.8 a 56 meses.

Al final del seguimiento 19 pacientes presentaron falla al tratamiento, de estos, 17 pacientes presentaron falla cerebral que ameritó radiocirugía a nuevas lesiones o tratamiento con radioterapia a holocráneo otorgada en otras unidades; dos pacientes presentaron falla local con necesidad de reirradiación de las lesiones.

No fue posible determinar la sobrevida global debido a que en el expediente no se contaba con el registro del estado del paciente al final del seguimiento.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes**

<b>Variable</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Número de pacientes</b>	35
<b>Edad</b>	Mediana (Rango)
	54 (65)
	Mín a máx
	23 a 88
<b>Sexo</b>	
	Hombre
	16 (45.7)
	Mujer
	19 (54.3)
<b>Lugar de residencia</b>	
	CDMX
	14 (40)
	Estado de México
	9 (25.7)
	Otros estados
	12 (34.3)

<b>Tipo de tumor primario</b>		
	Cáncer de mama	13 (37.1)
	Cáncer renal	5 (14.3)
	Cáncer de pulmón	6 (17.1)
	Melanoma	2 (5.7)
	Cáncer de tiroides	2 (5.7)
	Cáncer ginecológico	3 (8.6)
	Cáncer de próstata	1 (2.9)
	Carcinoma Hepático	1 (2.9)
	Tumores gastrointestinales	2 (5.7)
<b>Presentación</b>		
	Debuta con metástasis SNC	18 (51.4)
	Progresión a SNC	13 (37.1)
	Recurrencia a SNC	12 (34.3)
<b>Tratamiento sistémico</b>		
	No	15 (42.9)
	Sí	20 (57.1)
<b>Enfermedad sistémica</b>		
	No	15 (42.9)
	Sí	20 (57.1)
<b>Sitio de enfermedad extracraneal</b>		
	Ninguno	15 (42.9)
	Pulmón	7 (20)
	Ósea	3 (8.6)
	Hepática	2 (5.7)
	Otros	1 (2.9)
	Dos o más órganos	7 (20)
<b>Clínica inicial</b>		
	Ninguna	15 (42.9)
	Crisis epilépticas	4 (11.4)
	Cefalea	6 (17.1)
	Déficit motor	3 (8.6)
	Alteraciones visuales	3 (8.6)
	Alteración del estado del despierto	2 (5.7)
	Mareo	2 (5.7)
<b>Resección quirúrgica</b>		
	No antecedente	31 (88.6)
	Resección de metástasis	4 (11.4)
<b>ECOG</b>		
	0	12 (34.3)
	1	16 (45.7)
	2	7 (20)
<b>KPS</b>		
	80	7 (20)
	90	17 (48.6)
	100	11 (31.4)

<b>RPA</b>		
	1	11 (31.4)
	2	24 (68.6)
<b>GPA</b>		
	0 – 1	5 (14.2)
	1.5 – 2	16 (45.7)
	2.5 – 3	8 (22.8)
	3.5 - 4	6 (17.1)
<b>Número de radiocirugías por paciente</b>		
	1	27 (77.1)
	2	6 (17.1)
	3	1 (2.9)
	4	1 (2.9)
<b>Número de metástasis tratadas en cada radiocirugía</b>		
	Mediana (Rango)	3 (29)
	Mín a máx	1 a 30
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>		
	Mediana (Rango)	18.4 (55.2)
	Mín a máx	0.8 a 56
<b>Volumen total de metástasis por tratamiento (cc)</b>		
	Mediana (Rango)	2.40 (41.20)
	Mín a máx	0.04 a 41.24
<b>Pacientes que presentaron falla</b>		
	No	15 (44.1)
	Falla local	5 (5.9)
	Falla cerebral	17 (50)

Se analizaron 177 metástasis, al dividir las por tumor primario, las más frecuentes fueron de primario pulmonar (24.9%) y renal (24.9%), seguido de cáncer de mama (19.2%), cáncer de tiroides (17.5%) y el resto ginecológicos (5.6%), melanoma (5.6%), gastrointestinales (1.1%), próstata (0.6%) y hepático (0.6%); la localización de las metástasis en orden de frecuencia resultó: frontal, temporal, cerebelosa, occipital, parietal, tallo y talámica.

El 92.7% de las metástasis recibió tratamiento con SRS con una mediana de dosis de 22Gy (Rango de 14 a 25Gy), el 7.3% recibió FSRT con una mediana de dosis de 24Gy (Rango de 21 a 27Gy). El desglose de las características de las metástasis analizadas se encuentra en la Tabla 2.

**Tabla 2. Características clínicas de las metástasis analizadas**

<b>Variable</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Número de metástasis</b>	177
<b>Tipo de primario</b>	
Mama	34 (19.2)
Renal	44 (24.9)
Pulmón	44 (24.9)
Melanoma	10 (5.6)
Tiroides	31 (17.5)
Ginecológicos	10 (5.6)
Próstata	1 (0.6)
Hepático	1 (0.6)
Gastrointestinales	2 (1.1)
<b>Localización</b>	
Frontal Derecha	39 (22)
Frontal Izquierda	28 (15.8)
Temporal Derecha	18 (10.2)
Temporal Izquierda	13 (7.3)
Parietal Derecha	9 (5.1)
Parietal Izquierda	8 (4.5)
Occipital Derecha	14 (7.9)
Occipital Izquierda	14 (7.9)
Cerebelo Derecho	13 (7.3)
Cerebelo Izquierdo	17 (9.6)
Talámica Derecha	0 (0)
Talámica Izquierda	1 (0.6)
Tallo	3 (1.7)
<b>Tipo de tratamiento</b>	
SRS	164 (92.7)
FSRT	13 (7.3)
<b>Dosis (Grays)</b>	
SRS Mediana (mín a máx)	22 (14 a 25)
FSRT Mediana (mín a máx)	24 (21 a 27)
<b>Cambio de volumen</b>	
Negativo (disminución)	105 (59.3%)
Positivo (incremento)	72 (40.7%)
<b>Respuesta volumétrica</b>	
Respuesta completa	24 (13.6)
Respuesta parcial	29 (16.4)
Enfermedad estable	75 (42.4)
Incremento de volumen	49 (27.7)
<b>Volumen inicial (cc)</b>	
Mediana (Rango)	0.127 (37.42)
Mín a máx	0.011 a 37.43
<b>Volumen final (cc)</b>	
Mediana (Rango)	0.101 (76.44)
Mín a máx	0 a 76.44

<b>Cambio de volumen (%)</b>		
	Mediana (Rango)	-23.81 (20159.4)
	Mín a máx	-100 a 20059.4
<b>Esfericidad</b>		
	Mediana (Rango)	0.777 (0.347)
	Mín a máx	0.568 a 0.915
<b>Metástasis con esfericidad:</b>		
	≥ 0.8	66 (37.5)
	< 0.8	111 (62.7)
<b>Metástasis con una reducción ≥ 30% en su volumen</b>		
	Sí	82 (46.3)
	No	95 (53.7)

La mediana de volumen previa al tratamiento fue de 0.127cc (Rango de 37.42cc), la mediana de la esfericidad fue de 0.777 (con un rango de valores de 0.568 a 0.915cc); al final del seguimiento la mediana de volumen fue de 0.101cc (Rango de 76.44cc), la mediana del porcentaje de cambio de volumen -23.81%, donde el valor negativo representa una disminución del volumen con un rango que va de -100% (representando respuesta completa) hasta un incremento del 20,059%.

Presentaron una disminución del volumen 59.3% de las lesiones, mientras que 40.7% presentaron incremento de volumen.

Se utilizó la escala de respuesta RANO-BM adaptada a respuesta volumétrica (Oft et al., 2021) para clasificar la respuesta: respuesta completa aquellas metástasis con una disminución de volumen de 100%, respuesta parcial aquellas lesiones con una disminución ≥ 65%, estabilidad de la lesión las que presentaron un cambio de volumen entre una disminución menor del 65% y un incremento menor del 72.8%, se definen como incremento de volumen aquellas con un incremento ≥ 72.8%, sin embargo este valor no distingue entre aquellas lesiones que aumentaron de volumen por radionecrosis, pseudoprogresión o progresión tumoral franca.

En los resultados encontrados presentaron respuesta completa 13.6%, respuesta parcial 16.4%, estabilidad 42.4% y presentaron incremento de volumen 27.7%.

Para la prueba de hipótesis, se dividieron las metástasis en dos grupos con un punto de corte de esfericidad de 0.8, un valor igual o mayor a 0.8 se tomó como mayor apego a la forma esférica: 66 (37.5%) metástasis resultaron con una esfericidad ≥ 0.8 y 111 (62.7%) con una esfericidad < 0.8.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) entre los grupos por tipo de tumor primario, destacando que dentro de las metástasis de primario pulmonar el 65.9% se encontró con una esfericidad  $\geq 0.8$ ; mientras que, en los primarios de mama, renal y tiroides la mayor frecuencia se encontró dentro del grupo de esfericidad  $< 0.8$ . Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ) en la división de la respuesta volumétrica en estos dos grupos, destacando que el 77.6% de las metástasis con incremento de volumen se encontraron en el grupo de esfericidad  $< 0.8$ . Adicionalmente, existió una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.008$ ) en la mediana del volumen inicial, siendo 0.100cc en el grupo  $\geq 0.8$  y 0.181cc en el grupo  $< 0.8$ , lo que pudiera representar una fuente de sesgo para la respuesta al tratamiento. No se encontró diferencia estadística en el porcentaje de cambio de volumen al final de seguimiento entre los grupos. (Tabla 3).

**Tabla 3. Análisis de metástasis clasificadas por Esfericidad de 0.8**

<b>Variable</b>	<b>Esfericidad <math>\geq 0.8</math> Número (%)</b>	<b>Esfericidad <math>&lt; 0.8</math> Número (%)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Número de metástasis</b>	66 (37.3%)	111 (62.7)	
<b>Tipo de primario</b>			
Mama	10 (29.4)	24 (70.6)	<b>0.001*</b>
Renal	14 (31.8)	30 (68.2)	
Pulmón	29 (65.9)	15 (34.1)	
Melanoma	1 (10)	9 (90)	
Tiroides	10 (32.3)	21 (67.7)	
Ginecológicos	2 (20)	8 (80)	
Próstata	0 (0)	1 (100)	
Hepático	0 (0)	1 (100)	
Gastrointestinales	0 (0)	2 (100)	
<b>Respuesta volumétrica</b>			
Respuesta completa	11 (45.8)	13 (54.2)	<b>0.002*</b>
Respuesta parcial	6 (20.7)	23 (79.3)	
Estabilidad	38 (50.7)	37 (49.3)	
Incremento de volumen	11 (22.4)	38 (77.6)	
<b>Cambio de volumen</b>			
Negativo	45 (42.9%)	60 (57.1%)	0.082*
Positivo	21 (29.2%)	51 (70.8%)	
<b>Volumen inicial</b>	0.100 (5.504)	0.181 (37.421)	<b>0.008**</b>
<b>Mediana (Rango)</b>			
<b>Cambio de volumen (%)</b>	-26 (9666.9)	-16.1(20159.4)	0.301**
<b>Mediana (Rango)</b>			

\* Prueba Exacta de Fisher

\*\* Prueba U de Mann-Whitney

Se hizo análisis dividiendo entre grupos categorizados por esfericidad y grupos por porcentaje de cambio de volumen. No se encontró diferencia estadística ( $p=0.877$ ) entre los grupos con una disminución  $\geq 30\%$  y los grupos con una esfericidad  $\geq 0.8$ , con lo cual no se puede rechazar la hipótesis nula de que una esfericidad  $\geq 0.8$  se asocia a una disminución en el volumen  $\geq 30\%$ . Al igual, no hubo diferencia estadística en los grupos con una disminución de volumen  $\geq 65\%$  y del 100%, con valores de  $p=0.398$  y  $p=0.398$ , respectivamente. Sin embargo, se encontró una diferencia estadística ( $p=0.015$ ) en el grupo que presentó un incremento de volumen  $\geq 72.8\%$  en las metástasis con una esfericidad menor a 0.8. (Tabla 4).

**Tabla 4. Análisis del cambio de volumen clasificadas por Esfericidad de 0.8**

Variable	Esfericidad $\geq 0.8$ Número (%)	Esfericidad $< 0.8$ Número (%)	<i>p</i>
<b>Número de metástasis</b>	66	111	
<b>Disminución de volumen <math>\geq 30\%</math></b>			
Sí	30 (36.6)	52 (63.4)	0.877*
No	36 (37.9)	59 (62.1)	
<b>Disminución de volumen <math>\geq 65\%</math></b>			
Sí	17 (32.1)	36 (67.9)	0.398*
No	49 (39.5)	75 (60.5)	
<b>Aumento de volumen <math>\geq 72.8\%</math></b>			
Sí	11 (22.4)	38 (77.6)	<b>0.015*</b>
No	55 (43.0)	73 (57.0)	
<b>Disminución del volumen del 100%</b>			
Sí	10 (43.5)	13 (56.4)	0.500*
No	56 (36.4)	98 (63.6)	

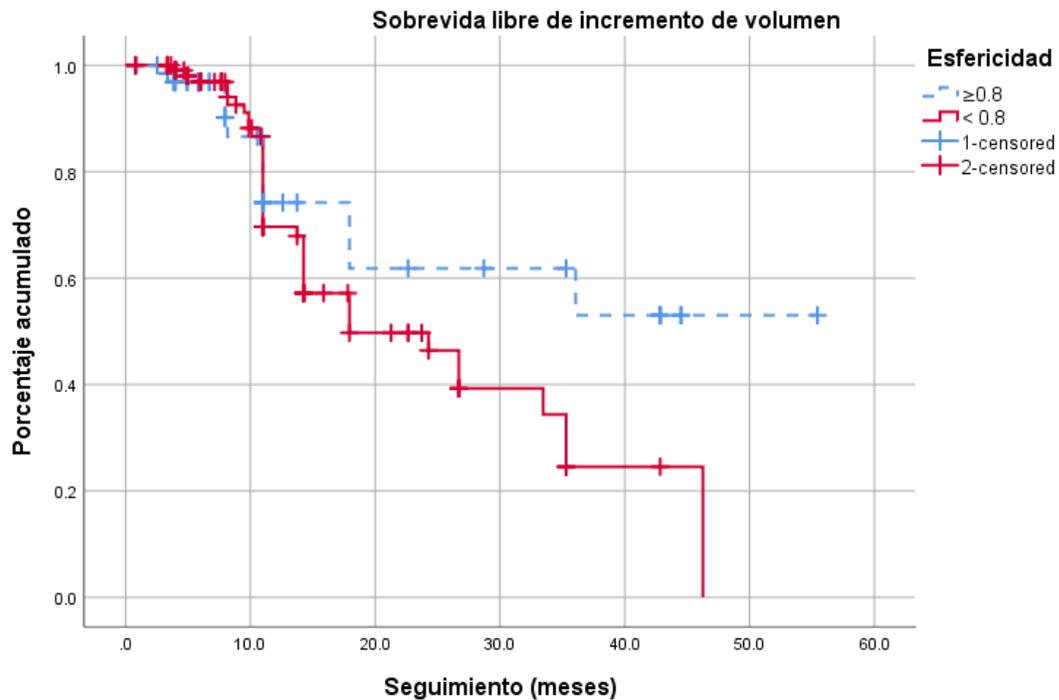
\* Prueba Exacta de Fisher

En la Tabla 5 se muestra un análisis multivariado por riesgos proporcionales de Cox para control local representado por los pacientes con respuesta completa y respuesta parcial, obteniendo valores de  $p$  estadísticamente significativos para el tipo de tumor primario y para el volumen inicial de la metástasis. No se obtuvo valor estadísticamente significativo para la clasificación por esfericidad de 0.8.

**Tabla 5. Análisis multivariado por riesgos proporcionales de Cox para control local (respuesta completa y respuesta parcial)**

Variable	$p$	HR (95% CI)
Tipo de primario	0.000	0.685 (0.567 – 0.827)
Esfericidad ( <0.8 vs $\geq$ 0.8)	0.767	1.101 (0.581 – 2.087)
Tipo de tratamiento (SRS vs FSRT)	0.298	1.848 (0.581 – 5.881)
Dosis (Gy)	0.700	1.025 (0.905 – 1.160)
Volumen inicial (cc)	0.000	1.111 (1.053 – 1.173)

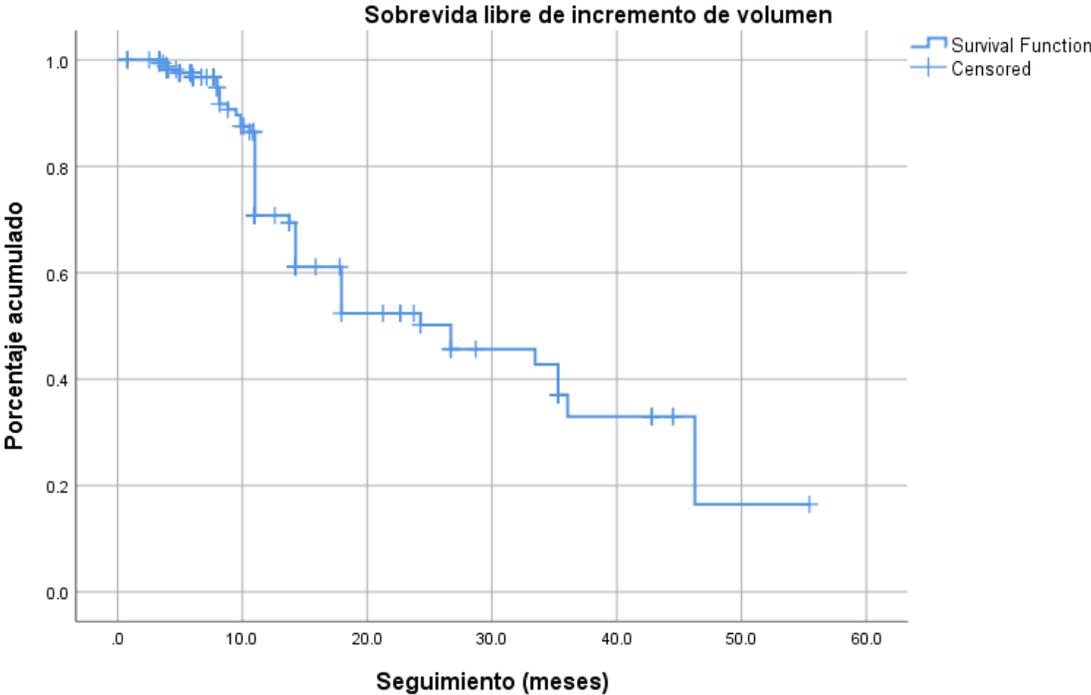
Se realizó un modelo Kaplan-Meier del análisis de supervivencia libre de incremento de volumen de acuerdo con el valor de esfericidad, no encontrando una diferencia estadística entre los grupos ( $p=0.117$ ). Gráfica 1.



	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.457	1	.117

**Gráfica 1. Supervivencia libre de incremento de volumen por esfericidad**

Igualmente, se realizó un modelo Kaplan-Meier de supervivencia libre de incremento de volumen con las metástasis tratadas, presentando una media de 28.7 meses y mediana de 26.7 meses de tiempo libre al incremento de volumen. (Gráfica 2).



Gráfica 2. Supervivencia libre de incremento de volumen en los pacientes tratados

## 17. DISCUSIÓN

Las metástasis cerebrales representan el tumor de SNC más frecuente en población adulta. El tratamiento quirúrgico y con radioterapia de las metástasis ha evolucionado a lo largo del tiempo, esto, sumado al avance en los tratamientos sistémicos ha permitido que los pacientes con este diagnóstico presenten una mejoría en el control local y en su sobrevida. Con respecto al tratamiento con radioterapia, la radiocirugía ha presentado ventajas respecto al tratamiento de radioterapia a holocráneo, ofreciendo control local y menor asociación a deterioro neurocognitivo, por lo que se ha convertido en el tratamiento de elección en pacientes con número limitado de metástasis, pacientes con buen estado funcional y tumor primario controlado. Debido a esto, se ha buscado factores pronósticos que permitan una mejor selección de pacientes que se beneficien del tratamiento con radiocirugía, de los factores conocidos se encuentra el número de metástasis, el volumen de la lesión y el volumen total de las metástasis tratadas.

La radiómica es una rama de la medicina de reciente aparición en la cual se extraen múltiples características de imágenes médicas con una finalidad diagnóstica, pronóstica y predictiva a la respuesta terapéutica; la esfericidad es de los parámetros radiómicos que han demostrado valor pronóstico tanto en tumores intracraneales como extracraneales. Ko et al., (2020) evaluaron la esfericidad en metástasis cerebrales limitadas (1-4) de cáncer de pulmón de células no pequeñas tratadas con radiocirugía encontrando que se asocia a un mejor control local de este tipo de metástasis.

En este estudio, se buscó el valor pronóstico de la esfericidad, pero se incluyeron todos los tipos de tumor primario y sin limitar el número de metástasis tratadas.

Se encontraron 98 pacientes que cumplían criterios de inclusión, sin embargo, se tuvieron que excluir gran cantidad de estos debido a que no contaban con seguimiento posterior a la radiocirugía y porque muchos pacientes habían recibido previamente tratamiento con radioterapia a holocráneo en sus unidades de referencia, especialmente en los primeros dos años del seguimiento del estudio; se evaluaron 35 pacientes quienes sumaron un total de 177 metástasis, con una mediana de

seguimiento de 18.4 meses (Rango 55.2 meses), lo cual tiene un impacto sobre la evolución radiológica de las lesiones, ya que al no contar con un seguimiento suficiente no es posible valorar el estado final de las metástasis; el tumor primario más frecuente en los pacientes fue cáncer de mama, pero el número de metástasis más frecuente fueron las de cáncer de pulmón y cáncer renal; los pacientes presentaron una mediana de edad de 54 años, la mayoría con un buen estado funcional (ECOG 0-2), el 57.1% se encontraba recibiendo algún tipo de tratamiento sistémico y el 57.1% presentaba enfermedad activa extracraneal. Estos parámetros siendo de relevancia debido a que representan factores pronósticos ya establecidos para el control local y la sobrevida. En este estudio la mediana de esfericidad se encontró en 0.777, en el estudio por Ko et al., (2020) la mediana resultó en 0.76 (Rango 0.39-0.95), lo que está apegado a los resultados encontrados, se tomó como punto de corte el valor de 0.8 para determinar el mayor apego a la forma esférica representada por el valor de 1.0, encontrándose que el 37.5% de los pacientes se encontraban en el grupo de esfericidad  $\geq 0.8$ , con esto se cumplió con el valor esperado de la muestra de pacientes para cada grupo; encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) en los grupos de esfericidad por tipo de tumor primario, mostrando una mayoría de las metástasis de cáncer de pulmón en el grupo de mayor esfericidad, mientras que cáncer de mama, renal y tiroides en el grupo de menor esfericidad. Al igual, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ) en la respuesta volumétrica evaluada con la escala de RANO-BM adaptada a volumen, con una frecuencia mayor del grupo que presentó incremento de volumen en el grupo de esfericidad menor a 0.8.

Algo relevante, que pudiera tener impacto en el resultado sobre el control local es que la mediana del volumen inicial presentó una diferencia significativa ( $p=0.008$ ) siendo mayor en el grupo de esfericidad menor a 0.8; en la evaluación de la hipótesis en la que se esperaba una disminución del volumen  $\geq 30\%$  en aquellas metástasis con una esfericidad  $\geq 0.8$  no se encontró una diferencia estadística, por lo cual no se puede rechazar la hipótesis nula, sin embargo, se encontró una diferencia estadística ( $p=0.015$ ) al evaluar las metástasis que presentaron un aumento de volumen  $\geq 72.8\%$  siendo mayoría las metástasis con esfericidad menor a 0.8, este grupo representa a la clasificación de progresión por RANO-BM, sin embargo en este estudio no se

distinguió entre una progresión de la enfermedad, aumento de volumen por radionecrosis o pseudoprogresión, por lo que este resultado podría representar cualquiera de estos resultados y podría permitir nuevos estudios para distinguir entre estas características con el uso de otros parámetros radiómicos.

En el análisis multivariado para control local, se encontró que el tipo de primario y el volumen inicial presentaban significancia estadística. Mientras que, en el análisis de sobrevida, se encontró una mediana libre de incremento de volumen de 26.7 meses.

Este estudio presenta las limitantes de ser retrospectivo, el tiempo de seguimiento heterogéneo entre los pacientes, la falta de información en el expediente clínico para subclassificar los tumores y la falta de información sobre el estado al final del seguimiento de los pacientes para determinar la sobrevida global. Sin embargo, fue posible obtener resultados relevantes que dan pauta a un análisis más profundo, con mayor número de pacientes para clasificar las metástasis cerebrales por sus características radiómicas y determinar su valor pronóstico.

## 18. CONCLUSIONES

En este estudio retrospectivo se puede analizar la importancia del análisis radiómico en el área oncológica, permitiendo clasificar los tumores por sus características de imagen y relacionarlas con un valor diagnóstico, pronóstico y predictivo de la respuesta a los tratamientos. En este caso la esfericidad  $\geq 0.8$  no alcanzó significancia estadística para la reducción del volumen  $\geq 30\%$  de las metástasis cerebrales tratadas con radiocirugía, sin embargo, se encontraron hallazgos relevantes como la diferencia en esfericidad por tipo de tumor primario y el mayor riesgo de incremento de volumen posterior al tratamiento en aquellas lesiones con esfericidad menor a 0.8, apoyando la evidencia del uso de las características radiómicas en la clasificación de tumores, por lo que da pauta a estudios subsecuentes, con aumento del número de muestra, con mayor datos clínicos de los tumores y mayor seguimiento que permita analizar y encontrar valores que permitan subclasificar a los pacientes y que permitan distinguir entre los cambios asociados al tratamiento con el uso de otros parámetros radiómicos.

## 19. REFERENCIAS

1. Valiente M, Ahluwalia MS, Boire A, Brastianos PK, Goldberg SB, Lee EQ, Le Rhun E, Preusser M, Winkler F, Soffietti R. The Evolving Landscape of Brain Metastasis. *Trends Cancer*. 2018 Mar;4(3):176-196. doi: 10.1016/j.trecan.2018.01.003. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29506669; PMCID: PMC6602095.
2. Palmer, J. D., Trifiletti, D. M., Gondi, V., Chan, M., Minniti, G., Rusthoven, C. G., Schild, S. E., Mishra, M. V., Bovi, J., Williams, N., Lustberg, M., Brown, P. D., Rao, G., & Roberge, D. (2020). Multidisciplinary patient-centered management of brain metastases and future directions. *Neuro-oncology advances*, 2(1), vdaa034. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa034>
3. Aizer, A. A., & Lee, E. Q. (2018). Brain Metastases. *Neurologic clinics*, 36(3), 557–577. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.010>
4. Ostrom, Q. T., Wright, C. H., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2018). Brain metastases: epidemiology. *Handbook of clinical neurology*, 149, 27–42. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5>
5. Fecci, P. E., Champion, C. D., Hoj, J., McKernan, C. M., Goodwin, C. R., Kirkpatrick, J. P., Anders, C. K., Pendergast, A. M., & Sampson, J. H. (2019). The Evolving Modern Management of Brain Metastasis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 25(22), 6570–6580. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1624>
6. Lehrer, E. J., Peterson, J. L., Zaorsky, N. G., Brown, P. D., Sahgal, A., Chiang, V. L., Chao, S. T., Sheehan, J. P., & Trifiletti, D. M. (2019). Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 103(3), 618–630. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.038>
7. Kraft, J., Zindler, J., Minniti, G., Guckenberger, M., & Andratschke, N. (2019). Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases. *Current treatment options in neurology*, 21(2), 6. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0548-3>
8. Remick, J. S., Kowalski, E., Khairnar, R., Sun, K., Morse, E., Cherng, H. R., Poirier, Y., Lamichhane, N., Becker, S. J., Chen, S., Patel, A. N., Kwok, Y., Nichols, E., Mohindra, P., Woodworth, G. F., Regine, W. F., & Mishra, M. V. (2020). A multi-center analysis of single-fraction versus hypofractionated stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis. *Radiation oncology (London, England)*, 15(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01522-6>
9. Moravan, M. J., Fecci, P. E., Anders, C. K., Clarke, J. M., Salama, A., Adamson, J. D., Floyd, S. R., Torok, J. A., Salama, J. K., Sampson, J. H., Sperduto, P. W., & Kirkpatrick, J. P. (2020). Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer*, 126(7), 1390–1406. <https://doi.org/10.1002/cncr.32714>
10. Niranjan, A., Monaco, E., Flickinger, J., & Lunsford, L. D. (2019). Guidelines for Multiple Brain Metastases Radiosurgery. *Progress in neurological surgery*, 34, 100–109. <https://doi.org/10.1159/000493055>
11. Lippitz, Bodo et al. "Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence." *Cancer treatment reviews* vol. 40,1 (2014): 48-59. doi:10.1016/j.ctrv.2013.05.002
12. Press, R. H., Prabhu, R. S., Nickleach, D. C., Liu, Y., Shu, H. K., Kandula, S., Patel, K. R., Curran, W. J., & Crocker, I. (2015). Novel risk stratification score for predicting early distant brain failure and salvage whole-brain radiotherapy after stereotactic

- radiosurgery for brain metastases. *Cancer*, 121(21), 3836–3843. <https://doi.org/10.1002/cncr.29590>
13. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., Sneed, P. K., Chao, S. T., Weil, R. J., Suh, J., Bhatt, A., Jensen, A. W., Brown, P. D., Shih, H. A., Kirkpatrick, J., Gaspar, L. E., Fiveash, J. B., Chiang, V., Knisely, J. P., Sperduto, C. M., Mehta, M. (2012). Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(4), 419–425. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0527>
  14. Baschnagel, A. M., Meyer, K. D., Chen, P. Y., Krauss, D. J., Olson, R. E., Pieper, D. R., Maitz, A. H., Ye, H., & Grills, I. S. (2013). Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with Gamma Knife surgery. *Journal of neurosurgery*, 119(5), 1139–1144. <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS13431>
  15. McTyre, E., Ayala-Peacock, D., Contessa, J., Corso, C., Chiang, V., Chung, C., Fiveash, J., Ahluwalia, M., Kotecha, R., Chao, S., Attia, A., Henson, A., Hepel, J., Braunstein, S., & Chan, M. (2018). Multi-institutional competing risks analysis of distant brain failure and salvage patterns after upfront radiosurgery without whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(2), 497–503. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx740>
  16. Bennett, E. E., Angelov, L., Vogelbaum, M. A., Barnett, G. H., Chao, S. T., Murphy, E. S., Yu, J. S., Suh, J. H., Jia, X., Stevens, G., Ahluwalia, M. S., & Mohammadi, A. M. (2017). The Prognostic Role of Tumor Volume in the Outcome of Patients with Single Brain Metastasis After Stereotactic Radiosurgery. *World neurosurgery*, 104, 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.156>
  17. Sanghani, P., Ti, A. B., Kam King, N. K., & Ren, H. (2019). Evaluation of tumor shape features for overall survival prognosis in glioblastoma multiforme patients. *Surgical oncology*, 29, 178–183. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.05.005>
  18. Sanghani, P., Ang, B. T., King, N., & Ren, H. (2018). Overall survival prediction in glioblastoma multiforme patients from volumetric, shape and texture features using machine learning. *Surgical oncology*, 27(4), 709–714. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.09.002>
  19. Liu, Y., Chotai, S., Chen, M., Jin, S., Qi, S. T., & Pan, J. (2015). Preoperative radiologic classification of convexity meningioma to predict the survival and aggressive meningioma behavior. *PloS one*, 10(3), e0118908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118908>
  20. Limkin, E.J., Reuzé, S., Carré, A. *et al.* The complexity of tumor shape, spiculatedness, correlates with tumor radiomic shape features. *Sci Rep* 9, 4329 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40437-5>
  21. Ko, P. H., Kim, H. J., Lee, J. S., & Kim, W. C. (2020). Tumor volume and sphericity as predictors of local control after stereotactic radiosurgery for limited number (1-4) brain metastases from nonsmall cell lung cancer. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 16(3), 165–171. <https://doi.org/10.1111/ajco.13309>
  22. Oft D, Schmidt MA, Weissmann T, et al. Volumetric Regression in Brain Metastases After Stereotactic Radiotherapy: Time Course, Predictors, and Significance. *Front Oncol*. 2021;10:590980. Published 2021 Jan 8. doi:10.3389/fonc.2020.590980

## 20. ANEXOS

### Carta de aprobación del Comité de Ética en Investigación



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**INSTITUTO NACIONAL DE  
NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



OFICIO N° CEI/083/21  
ASUNTO: Protocolo 41/21

Comité de Ética en Investigación

Dra. Zoila Trujillo De los Santos  
Presidenta

Ciudad de México, 20 de agosto del 2021

M. en C. Adriana Ochoa Morales  
Secretaría

**DR. JUAN CARLOS HEREDIA GUTIÉRREZ**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Vocales:

ESTIMADO DR. SAN JUAN :

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa  
Dra. Marie-Catherine Boll W.  
Mtra. Claudia García Pastrana  
M.E. Guadalupe Nava Galán  
Dr. Francisco Paz Rodríguez  
Dra. Alejandra Sánchez Guzmán  
Dr. José de Jesús Flores Rivera  
Dr. Iván Pérez Neri  
Dr. Luis M. Pesci Eguía

En relación a su protocolo de investigación No. 41/21 titulado "LA ESFERICIDAD DE METÁSTASIS CEREBRALES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGÍA" en opinión de nuestros evaluadores, desde la perspectiva Bioética, cumple con los criterios de tener valor social, científico y métodos adecuados para llevarlo a cabo.

La capacidad del equipo de investigación, así como los medios disponibles son idóneos y la selección de los sujetos participantes es justa y equitativa, responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación, intenta reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios sociales y científicos de los resultados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es el adecuado, cumple con el requisito de confidencialidad de los datos y derecho a la privacidad, ya que no aparecerán datos personales de los pacientes.

En consecuencia, este Comité **APRUEBA** que el proyecto se ejecute en los términos mencionados. Se recuerda al investigador que al llevar a cabo este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Quedamos de usted,



ATENTAMENTE

**DRA. ZOILA GLORIA TRUJILLO DE LOS SANTOS**  
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

**M. EN C. ADRIANA OCHOA MORALES**  
SECRETARIA

Insurgentes Sur No. 3877 Col. La Fama, Alcaldía de Tlalpan, 14269, Ciudad de México  
Tel: (55) 5606 3822 ext.5027 www.gob.mx/salud/innn



CARTA DE AUTENTICIDAD

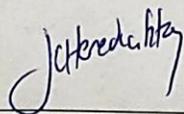
Ciudad de México, a 15 de Diciembre de 2021.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA  
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: La esfericidad de las metástasis cerebrales como factor pronóstico en la respuesta al tratamiento con radiocirugía, es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso NO EXCLUSIVA que se otorga al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE

TUTOR DE TESIS



Juan Carlos Heredia Gutiérrez



Dr. Sergio Moreno Jiménez



