

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES  
SOMETIDOS A CIRUGÍA POR METÁSTASIS CEREBRALES EN EL  
HOSPITAL MÉXICO, DURANTE LOS AÑOS 2018 – 2022. ESTUDIO  
RETROSPECTIVO”

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA  
CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DEL POSGRADO EN  
NEUROCIRUGÍA PARA OPTAR AL GRADO Y TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA

SUSTENTANTE: OBED CRUZ ARIAS

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA

2024

## TABLA DE CONTENIDO

Hoja de aprobación del Comité Asesor.....	IV
Autorización para Digitalización y Comunicación Pública del Trabajo Final de Graduación.....	V
Carta de revisión filológica .....	VI
Resumen.....	VII
Abstract.....	IX
Lista de abreviaturas.....	XI
Lista de tablas y gráficas.....	XII
Lista de figuras.....	XIII
Introducción .....	1
Justificación .....	2
Marco teórico.....	3
Epidemiología.....	3
Mecanismo de desarrollo de metástasis cerebrales.....	4
Presentación clínica .....	5
Técnicas de neuroimagen para el diagnóstico de metástasis cerebrales. ....	7
Evaluación pronóstica para pacientes con metástasis cerebral.....	10
Tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales.....	13
Impacto de la extensión de la resección y la técnica quirúrgica .....	17
Cirugía en recurrencia tumoral .....	19
Craneotomía despierto para resección de metástasis cerebrales. ....	20

Riesgo de desarrollar convulsiones después de la cirugía para metástasis cerebrales .....	21
Objetivos... ..	23
Metodología.....	24
Resultados.....	29
Discusión.....	44
Conclusiones.....	53
Referencias.....	54


## Hoja de Aprobación del Comité Asesor

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en **Neurocirugía** de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **Neurocirugía** "




---

Dr. Miguel Esquivel Miranda  
**Médico especialista en Neurocirugía**  
**Tutor/Profesor Guía**




---

Dr. Emmanuelle Vargas Valenciano  
**Médico especialista en Neurocirugía**  
**Lector 1**



---




Dra. Dessire Marie Gutiérrez Gutiérrez.  
**Médico especialista en Neurocirugía**  
**Director (a) Coordinador (a) Programa de Posgrado en la Especialidad en Neurocirugía**



---

Dr. Obed Cruz Arias  
**Sustentante**

## Autorización para Digitalización y Comunicación Pública del Trabajo Final de Graduación

 <p><b>UNIVERSIDAD DE COSTA RICA</b></p>	 <p><b>SEP</b> Sistema de Estudios de Posgrado</p>
<p><b>Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.</b></p>	
<p>Yo, <u>Obed Cruz Arias</u>, con cédula de identidad <u>1-1349-0854</u>, en mi condición de autor del TFG titulado <u>Análisis de la Supervivencia de Pacientes sometidos a Cirugía por Metástasis Cerebrales en el Hospital México, durante los años 2018-2022. Estudio retrospectivo.</u></p>	
<p>Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI <input checked="" type="checkbox"/> NO * <input type="checkbox"/></p>	
<p>*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).</p>	
<p>Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.</p>	
<p>Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.</p>	
<p><b>INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:</b></p>	
<p>Nombre Completo: <u>Obed Cruz Arias</u></p>	
<p>Número de Carné: <u>B79019</u> Número de cédula: <u>1-1349-0854</u></p>	
<p>Correo Electrónico: <u>obdcruz@gmail.com</u></p>	
<p>Fecha: <u>10 mayo 2024</u> Número de teléfono: <u>83914623</u></p>	
<p>Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): <u>Dr Miguel Esquivel Miranda</u></p>	
	
<p><b>FIRMA ESTUDIANTE</b></p>	
<p><small>Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.</small></p>	

**San José, 22 de marzo de 2024**

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

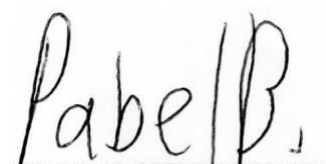
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Análisis de la supervivencia de pacientes sometidos a cirugía por metástasis cerebrales en el Hospital México durante los años 2018 – 2022. Estudio Retrospectivo”, elaborado por el estudiante Obed Cruz Arias, para optar por el título y grado de Especialista en Neurocirugía.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras

Filólogo / Cédula: 7-0170-071

Carnet Colypro: 67873

Teléfono: 8707-9270

Email: [pabelb@gmail.com](mailto:pabelb@gmail.com)

## RESUMEN

### Objetivo:

Identificar variables asociadas a la supervivencia en pacientes sometidos a resección quirúrgica por metástasis cerebral en el periodo 2018 – 2022 en el Hospital México.

### Metodología:

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo. Se incluyeron pacientes operados de metástasis cerebral durante el período de 2018 – 2022. Se obtuvo la información sobre factores clínicos y quirúrgicos, se calculó la mediana de supervivencia mediante análisis de Kaplan-Meier. El análisis descriptivo se realizó con medianas y rangos, y el inferencial con prueba de  $\chi^2$ , Fisher, t de Student, razón de momios e intervalo de confianza al 95%. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados:

Se incluyeron 97 pacientes sometidos a resección quirúrgica por metástasis cerebral, 65 mujeres y 32 hombres, con una mediana de edad de 55 años. Los factores asociados a una mayor mediana de supervivencia fueron: edad ( $p= 0.013$ ), sexo femenino ( $p=0.022$ ), escala control de enfermedad primaria ( $p= 0.0001$ ), Graded prognostic assessment ( $p= 0.013$ ), radioterapia postoperatoria ( $p=0.0001$ ) y la ausencia de complicaciones postoperatorias ( $p=0.032$ ).

**Conclusiones:**

La mediana de supervivencia en esta población de pacientes fue de 15.3 meses, 18,1 meses en mujeres y de 10,2 meses en hombres. Las variables asociadas a una mayor mediana de supervivencia fueron la edad, el sexo femenino, un mayor puntaje en la escala Graded prognostic assessment, radioterapia postoperatoria y la ausencia de complicaciones postoperatorias.

**Palabras clave:** metástasis cerebral, supervivencia



## ABSTRACT

### Objective:

Identify the variables associated with survival in patients undergoing surgical resection for brain metastasis in the period 2018 – 2022 at Hospital México.

### Methodology:

A retrospective study was carried out, patients who underwent brain metastasis surgery during the period 2018 – 2022 were included in this study. Information on clinical and surgical factors was obtained and the median survival was calculated using the Kaplan-Meier analysis. The descriptive analysis was carried out with medians and ranges, and the inferential analysis was carried out with the  $\chi^2$  test, Fisher, Student's t, odds ratio and a 95% confidence interval. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

### Results:

There were 97 patients undergoing surgical resection for brain metastasis included, 65 women and 32 men, with an average age of 55 years. The factors associated with a higher median survival were: age ( $p= 0.013$ ), female sex ( $p=0.022$ ), primary disease control scale ( $p= 0.0001$ ), Graded prognostic assessment ( $p= 0.013$ ), postoperative radiotherapy ( $p =0.0001$ ) and the absence of postoperative complications ( $p=0.032$ ).

**Conclusions:**

The median survival in these patients was of 15.3 months, 18.1 months in women and 10.2 months in men. The variables associated with a higher median survival were age, female sex, higher Graded prognostic assessment score, postoperative radiotherapy, and the absence of postoperative complications.

**Key words:** brain metastasis, survival

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>		
I	Escala de coma de Glasgow	ECG
II	Karnofsky performance score	KPS
III	Metástasis cerebral	MC
IV	Barrera hematoencefálica	BHE
V	Eastern Cooperative Oncology Group	ECOG
VI	Caja Costarricense de Seguro Social	CCSS
VII	Graded Prognostic Assessment	GPA
VIII	Factor de crecimiento endotelial vascular	VEFG
IX	Resonancia magnética	RM
X	Tomografía computarizada	TC
XI	Fluid – attenuated inversion recovery	FLAIR
XII	Líquido cefalorraquídeo	LCR
XIII	Organización Mundial de la Salud	OMS
XIV	Recursive Partitioning Analysis	RPA
XV	Radiocirugía estereotáctica	SRS
XVI	Whole brain radiotherapy	WBRT
XVII	Radioterapia	RT
XVIII	Centímetros	cm
XIX	Milímetros	mm
XX	N-acetil aspartato	NAA
XXI	Sistema nervioso periférico	SNP
XXII	Sistema nervioso central	SNC
XXIII	Diffusion – weighted imaging	DWI

## LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS

- Tabla 1. Recursive Partitioning Analysis (RPA) ..... 12
- Gráfico 1. Porcentaje de lesiones según sitio de origen de metástasis. .... 31
- Tabla 2. Distribución según sexo, promedio de edad y supervivencia ..... 32
- Tabla 3. Supervivencia según tumor primario ..... 32
- Tabla 4. Distribución de lesiones según compartimiento cerebral ..... 32
- Gráfico 2. Distribución según escala GPA..... 35
- Tabla 5. Odds ratio y probabilidades asociadas del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox, según variables..... 42

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Paciente con diagnóstico de cáncer de esófago. A. Imagen sagital de RM con gadolinio preoperatoria. B. Imagen transoperatoria de ultrasonido, identifica lesión hiperecogénica. C. Imagen transoperatoria posterior a la resección..... 9
- Figura 2. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según conocimiento de tumor primario ..... 37
- Figura 3. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según sexo..... 37
- Figura 4. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según tiempo transcurrido entre diagnóstico y resección..... 38
- Figura 5. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según presencia de complicaciones postoperatorias. .... 39
- Figura 6. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según control de enfermedad primaria ..... 39
- Figura 7. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según uso de radioterapia postquirúrgica.....40
- Figura 8. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según edad..... 40
- Figura 9. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según tumor primario..... 41
- Figura 10. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según escala GPA ..... 41



## INTRODUCCIÓN

La incidencia de metástasis cerebrales (MC) en pacientes con neoplasias malignas extracraneales puede variar entre el 1% y el 40% dependiendo del sitio del cáncer primario (Rouse et al., 2015). El pronóstico general para los pacientes que desarrollan MC ha sido sombrío en el pasado. Sin embargo, los avances recientes han logrado ofrecer varias opciones seguras y viables para el tratamiento eficaz de estas lesiones. El papel de la cirugía en el control de MC está bien establecido. La cirugía combinada con radioterapia (RT) en este medio la radioterapia holocraneal, WBRT, (Whole brain radiotherapy, WBRT) produce mejores resultados que cualquiera de las modalidades aplicadas de forma aislada. El objetivo de este estudio es describir los resultados del tratamiento quirúrgico asociado a los diferentes factores que afectan la supervivencia en este grupo selecto de pacientes.

## JUSTIFICACIÓN

En este momento, no existe un estudio que describa la supervivencia en pacientes sometidos a resección quirúrgica por MC en la población costarricense.



## MARCO TEÓRICO

### Epidemiología

La incidencia de cáncer aumenta drásticamente con la edad. En la población pediátrica (0 -14 años) es de 10 por 100.000; se convierte en 150 por 100.000 entre los 40 y 44 años de edad y más de 500 por 100.000 entre los 60 y 64 años de edad (Counsell et al.,1996). Las tasas de cáncer más altas se registran en los países industrializados de América del Norte, Europa Occidental, así como en Japón, la República de Corea del Sur, Australia y Nueva Zelanda (Ostrom et al., 2018). Se ha descrito que el 2% de todos los pacientes con cáncer y el 12,1% de los pacientes con enfermedad metastásica fuera del SNC, presentan MC en el momento del diagnóstico (Ostrom et al., 2018). El origen primario más frecuente de las MC en adultos, según la Organización Mundial de la Salud, (OMS), en orden decreciente es: cáncer de pulmón (30 - 60%), cáncer de mama (10 - 30%), melanoma (5 - 21%), tumores renales y de colon (5%) (Ostrom et al., 2018). La proporción de pacientes con MC identificadas en el momento del diagnóstico varió ampliamente según el tipo de cáncer primario (Ostrom et al., 2018). Por ejemplo, en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón se ha descrito una incidencia de MC al momento del diagnóstico mayor al 10% cuando se consideraron cánceres de cualquier estadio (Ostrom et al., 2018). Por el contrario, entre los pacientes con cáncer de mama, cáncer renal y melanoma, solo el 0,4%, el 1,5% y el 0,7% respectivamente de los pacientes tenían MC en el momento del diagnóstico (Ostrom et al., 2018). En general, alrededor del 10 al 20% de las MC representan una

sola lesión y más del 80% representan lesiones cerebrales multifocales (Langey y Fidler, 2013).

### **Mecanismo de desarrollo de metástasis cerebrales**

Según Langey, antes de que las células del tumor primario se transfieran al cerebro, crecen hacia la linfa y los vasos sanguíneos circundantes (Langey y Fidler, 2013). Una vez en los vasos linfáticos y, en raras ocasiones, en los vasos sanguíneos, las células tumorales individuales o los grupos de células migran con la corriente de sangre o linfa. Una embolia tumoral debe preservar su viabilidad después de que supera la acción del sistema inmunológico u otro sistema de defensa del cuerpo humoral, la turbulencia y la circulación, y solo entonces se instala en el lecho capilar del órgano receptor, penetra en su parénquima, prolifera, y forma micrometástasis. No todas las células tumorales que ingresan a la linfa o al flujo sanguíneo eventualmente proporcionarán la base para el crecimiento de un tumor metastásico. Se cree que el porcentaje de microembolias tumorales que eventualmente forman metástasis es de aproximadamente 0,01% (Schettino et al., 2012).

El potencial de metástasis depende del número de émbolos de células tumorales y de las características específicas de la interacción entre estos últimos y los mecanismos homeostáticos del huésped (Langey y Fidler, 2013). Después de la implantación de la célula y el crecimiento de células primarias, el tejido tumoral debe vascularizarse (suele ser evidente cuando la masa tumoral alcanza 1 mm<sup>3</sup> de diámetro) (Schettino et al., 2012).

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que afecta principalmente a la actividad de formación de la vasculatura tumoral también afecta al tejido circundante, lo que da como resultado la formación de anastomosis entre la vasculatura, el tumor y el cuerpo (Schettino et al., 2012). De esta forma, este factor (VEGF) puede promover el crecimiento tumoral inicial incluso sin angiogénesis tumoral propia (Schettino et al., 2017).

### **Presentación clínica**

La presentación clínica de los pacientes con MC varía mucho según la ubicación de las lesiones, con síntomas que pueden ser focales o no focales (Fabi y Metro, 2011). La mayoría de los pacientes presentan síntomas neurológicos de inicio subagudo en unos días o semanas debido al efecto de masa por el crecimiento del tumor en el cerebro y el edema cerebral circundante (Wu et al., 2021). Sin embargo, una hemorragia intratumoral puede provocar la aparición repentina de cefalea, náuseas, síntomas neurológicos focales y, a veces, disminución de la conciencia (Schiff et al., 2017). Las MC supratentoriales pueden provocar deterioro motor, sensitivo, del lenguaje o visual, según el tamaño y la ubicación del tumor (Wu et al., 2021). La compresión del mesencéfalo por metástasis puede dar lugar a hidrocefalia ocasionada por obstrucción del acueducto cerebral (Wu et al., 2021). Las MC pueden causar herniación cerebral secundaria a un aumento de la presión intracraneal. Este desplazamiento puede resultar en una reducción de la conciencia por presión directa o indirecta del tronco encefálico (Schiff et al., 2017). Cuando la presión intracraneal es muy alta, los pacientes pueden

experimentar "ondas de meseta", un aumento repentino de la presión intracraneal que provoca cefalea o alteración de la conciencia durante 5 a 20 minutos (Wu et al., 2021). Las MC de melanoma, coriocarcinoma, tiroides y carcinoma renal tienen un riesgo de hemorragia relativamente alto con respecto a las otras etiologías (Wu et al., 2021). Además, los pacientes con MC tienen un riesgo ligeramente mayor de accidente cerebrovascular debido al compromiso vascular por el tumor, la trombosis de senos venosos y el estado de hipercoagulabilidad de los pacientes con un tumor metastático (Wu et al., 2021).

### **Técnicas de neuroimagen para el diagnóstico de metástasis cerebrales**

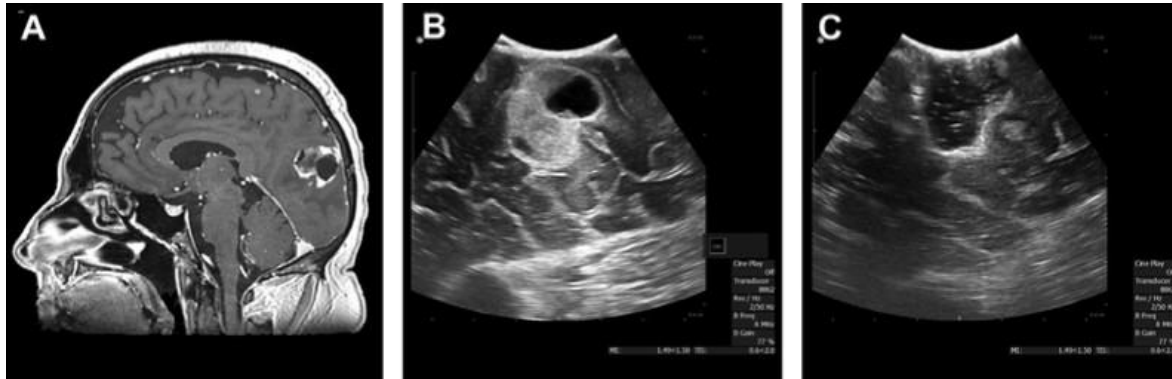
La resonancia magnética (RM) que se aplicó clínicamente por primera vez en la década de 1980 y suplantó casi de inmediato a la tomografía computada (TC) como el método de imagen de elección para pacientes con tumores cerebrales, incluida la enfermedad metastásica, y también para seguir la respuesta al tratamiento (Patel et al., 2011). Sin embargo, la TC sigue desempeñando un papel en las imágenes de tumores cerebrales, en particular como examen de detección para pacientes con déficits neurológicos agudos. Incluso la TC sin contraste puede detectar emergencias neuroquirúrgicas que requieren una intervención inmediata, como lesiones con efecto de masa, hidrocefalia y hemorragia (Patel et al., 2011). Además, algunos pacientes no pueden someterse a una RM debido a marcapasos u otras contraindicaciones. Por lo tanto, en la práctica clínica, la TC es la primera imagen usualmente utilizada de un paciente con MC.

Sin embargo, la sensibilidad para los tumores pequeños es bastante baja en la TC sin medio de contraste. En ocasiones, el único hallazgo será una baja densidad indicativa de edema vasogénico sin una lesión subyacente visible. La visibilidad de las metástasis en la TC mejora con la inyección de contraste a base de yodo. Sin embargo, la sensibilidad incluso en los exámenes de TC con contraste permanece muy por debajo de la de la RM (Kamalian et al., 2016). La TC también tiene la desventaja de depender de la radiación ionizante y es deseable minimizar la exposición del paciente a la radiación (Kamalian et al., 2016). Por el contrario, la TC tiene una ventaja sobre la RM al revelar detalles óseos finos. Por lo tanto, la extensión de la destrucción ósea de las metástasis se puede evaluar mejor con la TC, dada su capacidad para demostrar incluso pequeñas áreas de erosión ósea (Maroldi et al., 2004).

En general, la RM con contraste es la modalidad de elección para evaluar las metástasis en debido al mejor detalle de los tejidos y a la gran cantidad de secuencias de RM que ahora están disponibles para caracterizar las lesiones intracraneales (Kamalian et al., 2016). Las secuencias estándar o de rutina utilizadas en el estudio de pacientes con MC son T1, T2 y T1 con gadolinio. Estas secuencias son fundamentales para la detección de alteraciones y anomalías de la anatomía cerebral normal (Kamalian et al., 2016). La espectroscopía de RM es una herramienta útil para distinguir si una masa cerebral es neoplásica o no neoplásica, pero no se ha demostrado que distinga de manera confiable la metástasis de una neoplasia glial primaria de alto grado, como el glioblastoma. Los

metabolitos comúnmente evaluados en la espectroscopia incluyen: colina, un marcador del recambio de la membrana celular; N-acetil aspartato (NAA), un marcador de integridad neuronal; lactato, marcador del metabolismo anaeróbico; y lípidos, un subproducto de la necrosis (Barajas y Cha, 2012). Las modalidades de imágenes intraoperatorias, como la TC, el ultrasonido y RM, se utilizan para identificar el tumor en tiempo real. El ultrasonido es ampliamente utilizado y es la opción menos costosa y menos molesta con un uso rápido y repetible. Dada la alta densidad de las células tumorales en comparación con el cerebro normal, las MC a menudo son hiperecogénicas en ultrasonido y diferenciables de la superficie circundante, Figura 1 (Wang y Elder, 2020). En cuanto al control postoperatorio, se recomienda realizar una RM a las 48 horas posteriores a la cirugía para evaluar el grado de resección quirúrgica (Spanberger y Berghoff, 2012). En pacientes con una sola MC tratada con resección quirúrgica, una mejor supervivencia se asocia con abundante edema cerebral, mientras que los tumores con poco edema cerebral parecen tener un patrón de crecimiento más invasivo (Spanberger y Berghoff, 2012).

Figura 1. Paciente con diagnóstico de cáncer de esófago. A. Imagen sagital de RM con gadolinio preoperatoria. B. Imagen transoperatoria de ultrasonido, identifica lesión hiperecogénica. C. Imagen transoperatoria posterior a la resección.



Fuente: Joshua et al., 2020

## Evaluación pronóstica para pacientes con metástasis cerebral

Los factores de pronóstico juegan un papel importante para definir los tratamientos de un paciente con MC. El *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG, por sus siglas en inglés) desarrolló hace 23 años el *Recursive Partitioning Analysis* (RPA, por sus siglas en inglés) ( tabla 1), una puntuación de pronóstico basada en datos de 3 ensayos clínicos consecutivos realizados por RTOG, que inscribió a más de 1200 pacientes con MC recién diagnosticadas, considerando los factores que desde el punto de vista estadístico presentaba el mayor impacto sobre la supervivencia, y se definieron tres clases de pronóstico (I,II,III) de acuerdo con la edad, el estado funcional de Karnofsky (KPS) y el control de la enfermedad primaria (Sperduto et al., 2008). El mejor pronóstico fue el de pacientes con RPA clase I (aproximadamente el 20% de todos los pacientes) caracterizados por una puntuación de Karnofsky (KPS)  $\geq 70$ ,  $< 65$  años de edad, con enfermedad primaria controlada y sin metástasis extracraneales. Estos pacientes fueron los mejores candidatos para craneotomía y resección de una MC, mientras que los pacientes con RPA clase III (aproximadamente el 15% de la base de datos) que presentaban un KPS  $< 70$  rara vez son apropiados para la cirugía (Sperduto et al., 2008).

En el 2007 Sperduto desarrolló un nuevo sistema de puntuación de pronóstico llamado *Graded Prognostic Assessment* (GPA, por sus siglas en inglés) (Sperduto et al., 2008). El GPA se realizó sobre la base de 1.960 pacientes de cinco ensayos aleatorizados del RTOG (Sperduto et al., 2008). El análisis mostró que la edad, el estado funcional de



Karnofsky (KPS), las metástasis extracraneales y el número de MC, eran importantes para la supervivencia. Este sistema se amplió para incluir información específica según el origen primario de la lesión en una variación de la escala denominada DS-GPA (Sperduto et al., 2008). Para el cáncer de pulmón, por ejemplo, los factores pronósticos significativos fueron la edad, la KPS, la presencia o ausencia de metástasis extracraneales y el número de MC. Para el melanoma y el carcinoma de células renales, la KPS y la cantidad de MC fueron los factores más importantes, mientras que, para los cánceres gastrointestinales, solo el KPS fue significativo (Sperduto et al., 2008). Para el cáncer de mama, se deben considerar la KPS, el subtipo de tumor y la edad. Estos factores pronósticos y sistemas de puntuación se usan de manera rutinaria para apoyar las decisiones clínicas, incluida la resección quirúrgica (Sperduto et al., 2008).

<i>Tabla 1. Recursive Partitioning Analysis (RPA)</i>		
Clase RPA	Criterios	Mediana de supervivencia
Clase I	Todos los siguientes <ul style="list-style-type: none"> <li>• KPS mayor a 70</li> <li>• Menor a 65 años</li> <li>• Enfermedad primaria controlada</li> <li>• Ausencia de metástasis extracraneales</li> </ul>	7.1 meses
Clase II	KPS mayor a 70 y al menos uno de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor a 65 años</li> <li>• Enfermedad primaria no controlada</li> <li>• Presencia de metástasis extracraneales</li> </ul>	4.2 meses
Clase III	KPS menor a 70	2.3 meses

Fuente: Gaspar et al. 1997

## Tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales

El objetivo de la cirugía es permitir el alivio de los síntomas neurológicos del paciente y proporcionar una caracterización histológica y molecular precisa del tumor. En varios estudios se ha demostrado el impacto real, en términos de supervivencia global (SG), de la cirugía asociada con radioterapia holocraneal en pacientes con MC única de cánceres sólidos, en comparación con WBRT sola (12 meses vs 7 meses) ( $p = 0.04$ ) (Köcher, Soffietti y Abacioğlu, 2011 y Brown, Ballman y Cerhan, 2017).

La resección quirúrgica, cuando sea posible, debe realizarse en las siguientes situaciones: lesiones con volumen  $> 3$  cm, sintomática o no, lesiones quísticas o necróticas con edema, lesiones ubicadas en la fosa posterior con efecto de masa o hidrocefalia asociada, diagnóstico en caso de lesiones sin cáncer primario conocido o con sospecha de radionecrosis en pacientes previamente irradiados (Lang y Sawaya, 1996). Los tumores grandes responsables de la hipertensión intracraneal y los tumores sintomáticos localizados en una zona elocuente requieren de resección quirúrgica (Al-Shamy y Sawaya, 2009).

La selección de los pacientes sometidos a resección quirúrgica debe tener en cuenta tres factores: el estado clínico y funcional del paciente, el estado de enfermedad sistémica y las características de las metástasis intracraneales (Gaspar et al., 1997). Para someterse a una resección quirúrgica, el paciente debe encontrarse en un estado general

relativamente bueno y no presentar defectos cardiovasculares o pulmonares importantes (Gaspar et al., 1997). Debe tenerse en cuenta el estado funcional del paciente. El índice de Karnofsky (KPS) es un elemento importante en la toma de decisiones terapéuticas locales (Gaspar et al., 1997). De hecho, en la clasificación del análisis de partición recursiva (RPA) una puntuación de KPS < 70 confiere mal pronóstico y debería replantearse el beneficio de la resección quirúrgica (Gaspar et al., 1997). Sin embargo, si la puntuación de KPS es baja debido al déficit neurológico por MC, entonces es un argumento a favor de la resección quirúrgica (Gaspar et al., 1997). El estado funcional del paciente debe contraindicar un procedimiento de resección quirúrgica solo si es secundario a un estado general deteriorado relacionado con una enfermedad sistémica o la existencia de numerosas MC sin criterios para la resección quirúrgica (Gaspar et al., 1997).

La resección quirúrgica de las MC se validó inicialmente para lesiones únicas (Bindal et al., 1993). La presencia de múltiples metástasis fue durante mucho tiempo una contraindicación para el abordaje quirúrgico. Sin embargo, la introducción de nuevas tecnologías y la mejora de las técnicas quirúrgicas han favorecido la inclusión de la resección quirúrgica combinada con la WBRT adyuvante en la estrategia terapéutica de las metástasis múltiples. De hecho, varios estudios han mostrado los resultados de la resección quirúrgica en metástasis múltiples. Bindal y Col., han informado de un beneficio en términos de supervivencia en una serie de 56 pacientes con metástasis múltiples (2-3), cuando se resecaron todas las lesiones (Bindal et al., 1993). Otro estudio sobre un

cáncer de mama no mostró diferencias de supervivencia entre los pacientes operados por lesiones únicas o múltiples (Bindal et al., 1995). Más recientemente, dos estudios retrospectivos han demostrado que, en pacientes con metástasis múltiples, los pacientes con 2 a 3 lesiones deberían beneficiarse de la resección de las lesiones dominantes para posteriormente asociar WBTR adyuvante (Al-Shamy y Sawaya, 2009). De hecho, estos dos estudios muestran que el beneficio en términos de supervivencia e independencia funcional fue el mismo que para las metástasis únicas (Bindal et al., 1995). Se realizó una observación similar en metástasis recurrentes.

En cuanto a la terapia coadyuvante, la radiocirugía estereotáctica (SRS) es una terapia ablativa no invasiva establecida para las MC. Inicialmente, la SRS se consideró como un complemento de la WBRT para pacientes seleccionados que presentaban un número limitado (1 - 3) de MC (Rouse et al., 2010). Sin embargo, desde entonces se ha cuestionado el papel de la WBRT a medida que hemos aprendido de su potencial para afectar negativamente la calidad de vida y la neurocognición (Nayak, Lee y Wen, 2011). Patchell et al., demostraron que la adición de WBRT a la resección total completa verificada por RM de una sola MC, en comparación con la cirugía sola, disminuyó significativamente la tasa de recurrencia local (46% frente a 10%), recurrencia intracraneal a distancia (37% frente a 14%), recurrencia intracraneal general (70% frente a 18%) a 12 meses y muerte por causas neurológicas (44% frente a 14%) (Nayak, Lee y Wen, 2011). Sin embargo, no hubo ningún efecto sobre la supervivencia general ni sobre el tiempo que los pacientes permanecieron funcionalmente independientes. Sin

embargo, mantener la calidad de vida minimizando los efectos secundarios relacionados con el tratamiento de radiación sobre la función cognitiva o reduciendo el riesgo de lesión cerebral es esencial en pacientes con MC que ahora pueden vivir más tiempo debido a la mayor eficacia de las terapias sistémicas (Nayak, Lee y Wen, 2011). Un estudio aleatorizado de pacientes sometidos a resección quirúrgica por 1 - 3 MC más SRS administrada en la cavidad de resección indicó que se redujo significativamente la recurrencia local a 12 meses en comparación con la cirugía sola. Por tanto, el uso de SRS después de la resección de MC es una alternativa a la WBRT (Sawaya, 2008). La mediana del tiempo de supervivencia general fue de 18 meses en el grupo de cirugía sola y de 17 meses en el grupo de cirugía más SRS ( $p=0,24$ ) (Sawaya, 2008). Se documentó un beneficio en el uso de la SRS en comparación con la cirugía sola en el tratamiento de cavidades tumorales de hasta 2,5 cm de diámetro después de la resección total macroscópica, con un 100% de control local después de la SRS en comparación con el 77% después de la cirugía sola a los 12 meses ( $p=0,0002$ ). La SRS en muchos casos es también una alternativa al tratamiento quirúrgico. La indicación más clara de su uso es la presencia de un número limitado de MC (Rouse et al., 2010, Nayak, Lee y Wen, 2011), y lesiones con un diámetro menor a 3 cm. Aunque los pacientes con lesiones múltiples también pueden ser candidatos para la SRS (Counsell, Collie y Grant, 1996).

## Impacto de la extensión de la resección y la técnica quirúrgica

Cuando es anatómicamente seguro realizarla, la resección macroscópica total es el objetivo de la cirugía para la enfermedad metastásica, ya que mejora el resultado, especialmente en pacientes con metástasis única o solitaria (Patchell, Tibbs y Walsh, 1990). En diferentes estudios se ha demostrado el beneficio de una resección total de la lesión. Tendulkar et al., (2006) fueron capaces de describir que los pacientes que recibieron una resección macroscópica total tuvieron una mediana de supervivencia de 10,6 meses en comparación con 8,7 meses de los pacientes que se sometieron a una resección subtotal, con hallazgos estadísticamente significativos ( $p < 0.07$ ) (Tendulkar et al., 2006). Otro estudio con 157 pacientes evidenció que a los pacientes que se les realizó una resección subtotal de MC tuvieron una mediana de supervivencia de 15,1 meses en comparación con 20,4 meses en los pacientes en los que se logró una resección macroscópica total ( $p < 0.016$ ), las MC en este estudio fueron de pulmón (72 pacientes, 45,9 %), mama (21 pacientes, 13,4 %), tracto genitourinario (15 pacientes, 9,6 %), tracto gastrointestinal (9 pacientes, 5,7 %), melanoma maligno (8 pacientes, 5,1 %), hígado (7 pacientes, 4,5 %), riñón (4 pacientes, 2,5 %), cáncer primario de origen desconocido (5 pacientes, 3,2 %) y otros (16 pacientes, 10,2 %). (Lee et al., 2013).

Además de lograr la resección máxima, existe una amplia discusión en la literatura que indica que el método de resección quirúrgica también influye en el resultado, específicamente el valor de la resección en bloque (Schödel et al., 2013). La resección

en bloque implica la disección circunferencial de la lesión metastásica a lo largo de la interfase cerebro tumor y evita la apertura cápsula tumoral (Schödel et al., 2013). Esta técnica tiene múltiples beneficios prácticos en relación con la resección por partes (es decir, citorreducción del tumor interno y eliminación), incluido impedir la diseminación de células tumorales en el cerebro circundante, la reducción del sangrado intraoperatorio y una visualización más clara de los bordes del tumor. Además de sus beneficios intraoperatorios, la resección en bloque también confiere ventajas clínicas (Schödel et al., 2013); un estudio analizó los predictores de recurrencia local en 570 pacientes con MC única que se sometieron a cirugía en la que se logró resección macroscópica total. Los autores demostraron que los pacientes sometidos a una resección por partes (piecemeal) tenían 1,7 veces más probabilidades de desarrollar una recidiva local que aquellos cuyos tumores se extirparon en bloque (Patel et al., 2010).

Además de su impacto sobre la recidiva local, la técnica de resección también influye en el riesgo de diseminación metastásica del líquido cefalorraquídeo (LCR), es decir, enfermedad leptomenígea (LMD), que tiene un pronóstico universalmente malo (Patel et al., 2010). En una serie quirúrgica de 242 pacientes con MC (68% con una sola lesión), el 16% de los pacientes desarrollaron posteriormente LMD (Ahn et al., 2012). El análisis de los posibles predictores clínicos demostró que la resección en porciones conllevaba un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar LMD en comparación con la resección en bloque (Ahn et al., 2012). Además, otro estudio enfocado en las metástasis de la fosa posterior tratadas quirúrgicamente en 260 pacientes, también mostró el beneficio de la



resección en bloque (Suki et al., 2008). Teniendo en cuenta que las lesiones de la fosa posterior son de particular interés con respecto al desarrollo de LMD debido a su proximidad a los espacios del LCR. En este estudio, la resección total se logró en el 96% de los pacientes y el 10% de los pacientes desarrollaron LMD (Suki et al., 2008). La resección por porciones se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar LMD, específicamente el 13,9% de los pacientes con resección por porciones finalmente desarrollaron LMD en comparación con sólo el 5,7% de los pacientes con resección en bloque (Suki et al., 2008). En un análisis de 1033 pacientes quirúrgicos, el 62% de los cuales se sometieron a resección en bloque, los autores informaron que una resección en bloque no se asoció con un aumento de las complicaciones en comparación con la resección por partes, incluso para tumores ubicados en la corteza elocuente (Patel et al., 2015).

### **Cirugía en recurrencia tumoral**

También se ha demostrado que la resección quirúrgica es una modalidad de tratamiento útil para las MC recurrentes (Al-Zabin et al., 2010). Un estudio retrospectivo de 25 pacientes con MC solitarias recurrentes de cáncer de pulmón demostró una mejora funcional significativa después de la resección quirúrgica (Al-Zabin et al., 2010). Específicamente, la puntuación mediana de KPS mejoró significativamente después de la cirugía para los pacientes con enfermedad recurrente, con un 66% de ellos con mejoría en los déficits neurológicos preoperatorios (Al-Zabin et al., 2010). Por otra parte, en una

serie retrospectiva de 48 pacientes con MC recurrentes, Bindal et al. informaron que la resección quirúrgica puede aumentar la supervivencia global (Bindal et al., 1995). La mediana de supervivencia tras la reoperación inicial fue de 11,5 meses (Bindal et al., 1995). Además, los pacientes que se sometieron a una segunda reoperación por enfermedad recidivante tuvieron una mediana de tiempo de supervivencia de 8,6 meses en comparación con 2,8 meses para los pacientes que no se sometieron a una resección adicional ( $p= 0.0001$ ) (Bindal et al., 1995). Aunque no se han realizado ensayos clínicos prospectivos para evaluar el papel de la resección para las MC recurrentes, la literatura actual sugiere un beneficio clínico.

### **Craneotomía despierto para resección de metástasis cerebrales**

Recientemente una revisión sistemática examinó el papel de la craneotomía despierto (CD) en pacientes con MC (Chua et al., 2018). En este estudio se encontró que inmediatamente después de la operación, el 73% de los pacientes mejoraron o no presentaron cambios, mientras que el 27% experimentó un empeoramiento transitorio de la función neurológica (Chua et al., 2018). Sin embargo, el seguimiento a largo plazo reveló que el 96% de los pacientes que habían experimentado un empeoramiento de la función a corto plazo, sufrieron una mejora en la función neurológica (Chua et al., 2018). Además, se encontró que las tasas de recurrencia en estos pacientes eran comparables o más bajas que las reportadas en los pacientes que recibieron el estándar de atención actual con anestesia general (Chua et al., 2018). Es probable que la CD desempeñe un

papel en la maximización de la resección. En tumores metastásicos localizados en áreas elocuentes, la CD debe considerarse como una técnica para optimizar los resultados. Se necesitan más estudios para evaluar el impacto de la CD para la resección quirúrgica de MC.

### **Riesgo de desarrollar convulsiones después de la cirugía para metástasis cerebrales**

El mecanismo preciso por el cual los tumores cerebrales causan convulsiones no se entiende completamente (Juri et al., 2020). La mayor incidencia de convulsiones se ha encontrado en gliomas de bajo grado, mientras que la frecuencia de convulsiones es más alta para melanoma maligno (67%), cáncer de pulmón (29%) y cáncer gastrointestinal (21%) (Juri et al., 2020). Pocos estudios han examinado la incidencia de convulsiones pre y postoperatorias entre pacientes con MC. Como las MC generalmente son menos infiltrativas que los cánceres cerebrales primarios, se consideran menos propensas a desarrollar convulsiones (Juri et al., 2020). Se encontró que la menor edad y el tumor recurrente son factores de riesgo estadísticamente significativos para el desarrollo de las convulsiones postoperatorias (Juri et al., 2020). La recurrencia tumoral puede aumentar la carga tumoral, con un mayor efecto sobre tejido circundante desencadenando convulsiones (Juri et al., 2020). Los pacientes sometidos a resección quirúrgica por MC recurrente tienen mayor riesgo de convulsiones postoperatorias que los pacientes con MC recién diagnosticada (Juri et al., 2020). Por lo tanto, dichos pacientes deben

considerarse pacientes de alto riesgo y, por lo tanto, podrían beneficiarse del tratamiento profiláctico.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Determinar la supervivencia de los pacientes sometidos a resección quirúrgica por metástasis cerebral en el Hospital México, durante el periodo 2018 - 2022.

### Objetivos específicos

- A. Identificar las características epidemiológicas y clínicas de la población sometida a una cirugía por metástasis cerebral.
- B. Determinar la supervivencia de acuerdo con el tumor primario y control de la enfermedad oncológica.
- C. Determinar las características de neuroimagen de resonancia magnética y tomografía computarizada preoperatoria y su relación con la supervivencia postoperatoria.
- D. Determinar los tiempos de atención de los pacientes desde el diagnóstico hasta el procedimiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia y su relación con la supervivencia.

## **METODOLOGÍA**

Para la realización de este estudio se contó con la aprobación del comité de ética del Hospital México. Este estudio corresponde a uno de carácter retrospectivo de los pacientes sometidos a resección quirúrgica por MC.

### **Características de la población**

La población del presente estudio está compuesta por todos los pacientes sometidos a resección quirúrgica por tumor cerebral y que presentaron un diagnóstico histopatológico compatible con MC en el servicio de Neurocirugía del Hospital México durante el periodo 2018 - 2022.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión

- A. Adultos mayores de 18 años.
- B. Contar RM o TC con medio de contraste preoperatoria y postoperatoria
- C. Haber sido sometido a una resección quirúrgica de lesión metastásica cerebral.
- D. Contar con biopsia con MC confirmada histológicamente.

Criterios de exclusión

Datos en expediente inexistentes, ausencia de estudios de imagen pre y post quirúrgicos.

## **Diseño y procedimientos**

Se realizó un reclutamiento de forma retrospectiva de los pacientes sometidos a cirugía de resección tumoral por MC según la base de datos de diagnósticos del servicio de Patología del Hospital México durante el periodo 2018 - 2022. Los resultados fueron ingresados a una base de datos digital y posteriormente analizados.

## **Variables del estudio**

En el presente estudio se le analizaron las siguientes variables y su relación con la mediana de supervivencia en esta población de pacientes.

- Edad
- Sexo
- Provincia
- Comorbilidades (HTA, DM2)
- Control de enfermedad primaria
- Metástasis extracraneal
- Tipo de tumor primario
- Lateralidad y localización de la lesión
- Número de MC
- Tiempo transcurrido entre diagnóstico y resección quirúrgica

- Uso de radioterapia postoperatoria
- Presencia de complicaciones postoperatorias tempranas
- Estado funcional según escala GPA
- Estado neurológico de ingreso según ECG



## Análisis estadístico

En este estudio se incluyeron 97 pacientes sometidos a resección quirúrgica por MC en el Hospital México de Costa Rica durante el periodo de 2018 - 2022. El periodo de seguimiento se extendió hasta 1 diciembre 2023. Los datos de las variables que se analizaron se obtuvieron del expediente digital. A todos los pacientes se les realizó RM o TC preoperatoria. Los pacientes se agruparon de acuerdo a el número de MC en únicas, 2 - 4 lesiones o múltiples ( $> 4$ ). El estado clínico y funcional (ECG, KPS) se determinó al momento del ingreso hospitalario. Se agruparon en pacientes con  $KPS \geq 70\%$  y pacientes con  $KPS < 70\%$ .

Los pacientes sometidos a resección quirúrgica fueron aquellos con lesiones grandes (mayor a 3 cm diámetro) supra e infratentoriales, lesiones asociadas a hidrocefalia obstructiva y MC con enfermedad primaria desconocida en el momento del diagnóstico. La supervivencia se calculó desde el día del diagnóstico hasta la muerte o hasta el final del periodo de seguimiento (1 diciembre del 2023). Para todos los pacientes se realizó un registro de las complicaciones postoperatorias tempranas (primer mes de periodo postoperatorio).

Para todas las variables se realizaron análisis estadísticos descriptivos paramétricos o no paramétricos, dependiendo de la distribución normal o no-normal de las variables estudiadas. Los análisis descriptivos incluyeron las frecuencias absolutas, los porcentajes, las medias y la desviación estándar para las variables cuantitativas que

siguieron una distribución normal y la mediana, mínimo-máximo y el rango intercuartil en las variables con distribución no normal. La comparación de datos cuantitativos se realizó mediante la prueba Wilcoxon en caso de distribución no normal o bien la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) en caso de la distribución normal de los datos. Se utilizó la prueba de Bonferroni para las comparaciones múltiples post-hoc de los grupos comparados. La prueba Chi cuadrado, o prueba exacta de Fisher, se utilizó en los casos necesarios para la comparación de datos categóricos.

La supervivencia se calculó mediante el método de Kaplan - Meier, se trazaron gráficos para los factores que posiblemente afectan la supervivencia y las diferencias entre las curvas se determinaron con las pruebas de rangos logarítmicos (análisis univariable). Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el Software R en su versión 4.2, además de las siguientes librerías: survival (Therneau T, Grambsch P, 2000), survminer (Kassambara A, Kosinski M, 2019), dplyr (Wickham H 2019).

## RESULTADOS

Desde el año 2018 hasta el 31 de diciembre de 2022 se trataron con resección quirúrgica a 97 pacientes con el diagnóstico de MC, con un promedio de edad de 55.8 años, en esta muestra se observó un predominio del sexo femenino con un 68% (tabla 3). Por otra parte, se presentó una amplia distribución en el rango de edad de los pacientes tratados, con una edad mínima de 30 años y una máxima de 81 años.

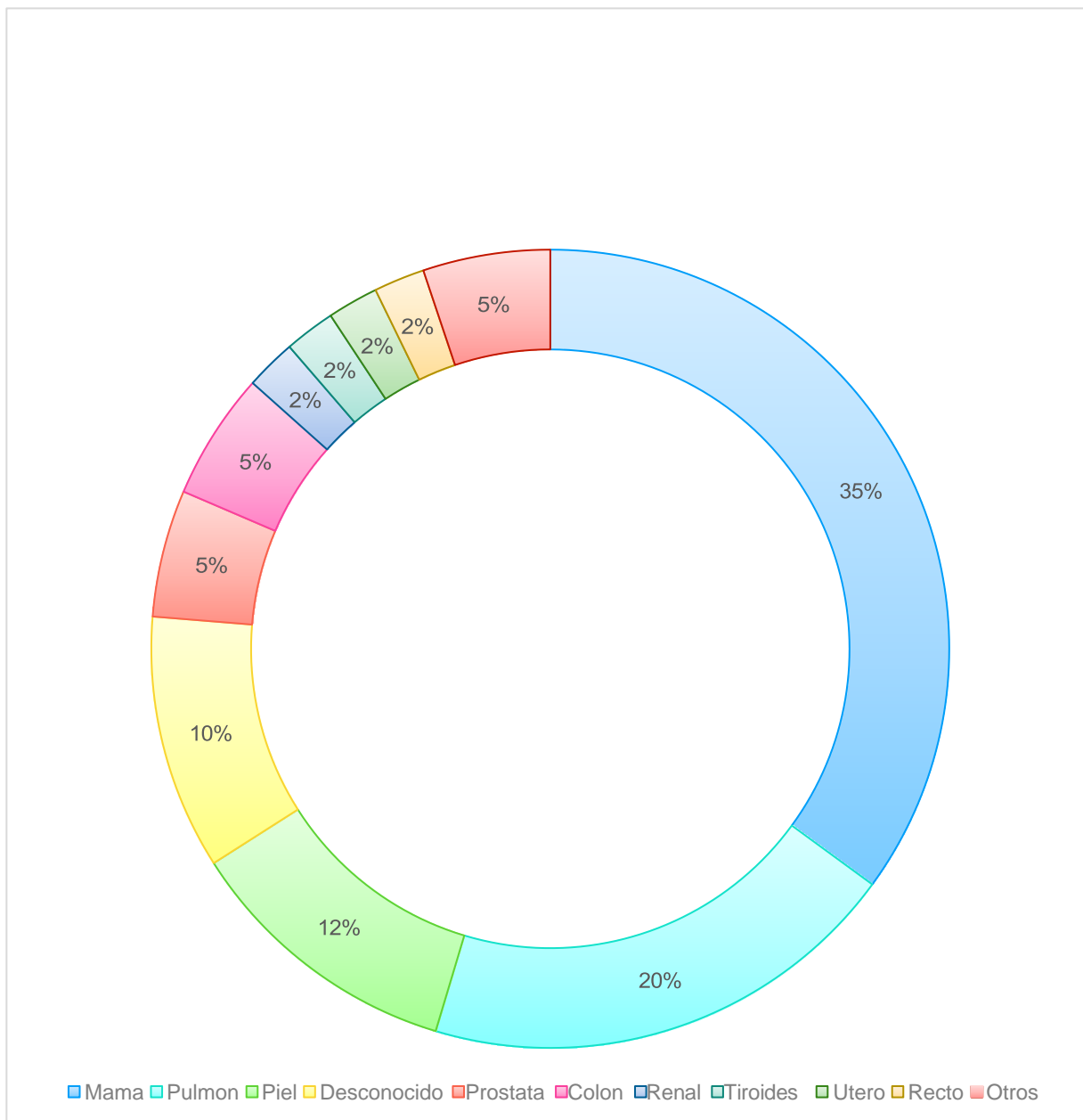
El lugar de residencia de los pacientes fue en un 54% la provincia de Alajuela, seguido por Heredia 22% y Puntarenas 8%. Se realizaron 100 procedimientos quirúrgicos en total, en un 98% de los pacientes se realizó un solo procedimiento, mientras que en 2 pacientes (2%) se requirió una segunda cirugía para el tratamiento de su patología, debido a ampliación de la resección quirúrgica. No se realizaron más de dos intervenciones quirúrgicas en ningún paciente.

Cerca del 41% presentaron alguna comorbilidad siendo la más frecuente la hipertensión arterial, la cual representó un 35%. Un 50% de los pacientes presentaron una ECG de 15 puntos, mientras que el 89% de los pacientes presentaron un KPS mayor o igual a 70%, además un 50% de los pacientes se presentó con un estado funcional de ECOG 0 - 1. En relación a la escala de GPA se agruparon los pacientes en las siguientes categorías: 0 – 1 (8 pacientes, 8%), 1.5 – 2 (22 pacientes, 23%), 2.5 – 3 (40 pacientes, 41%) y 3.5 – 4 (27 pacientes, 28%), (gráfico 2).

La mayor prevalencia de las lesiones metastásicas fueron en pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama en un 35%, en segundo lugar, por cáncer de pulmón en un 20%, en tercer lugar 11 % cáncer de piel y 9 presentaron el diagnóstico de melanoma (8%), un 4% de las lesiones primarias corresponden a próstata y colon, en un 10% aunque las biopsias fueron reportadas por patología oncológica, el primario no se identificó. Se presentaron dos casos por cáncer de tiroides y un caso de metástasis de carcinoma renal, pancreático y leiomiomasarcoma (gráfico 1). Pacientes con diagnóstico de metástasis por cáncer de colon y próstata presentaron una disminución en la supervivencia de forma más acelerada (Log Rank Test  $p= 0.048$ ), (tabla 4).

De los pacientes con MC se identificó que el 35% tenían un cáncer primario conocido. Al momento de la resección quirúrgica un 48% de los pacientes presentaban enfermedad metastásica extracraneal activa. Se presentaron con MC única el 76% de los pacientes, oligometástasis (2 – 4) 12 % y múltiples (más de 4)12 %. La cantidad de lesiones metastásicas al momento del diagnóstico, no se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con la supervivencia (Log Rank Test  $p= 0.67$ ).

Gráfico 1. Porcentaje de lesiones según sitio de origen de metástasis



Otros: páncreas, ovario, faringe, neuroendocrino

Fuente: Elaboración propia a partir de la investigación.

*Tabla 3. Distribución según sexo, promedio de edad y supervivencia*

Sexo	Porcentaje	Promedio de edad	Supervivencia
Hombre	32 %	60.4	10.2
Mujer	68 %	53.3	18.1*
Total	100%	55	15.3

\*Log Rank Test p=0.022

Fuente: Elaboración propia a partir de la investigación.

*Tabla 4. Supervivencia según tumor primario*

Tumor	Supervivencia en meses
Mama	32.2
Pulmón	27
Melanoma	29.3
Próstata	12.8 *
Colon	14 *

Log Rank Test p= < 0.05

Fuente: Elaboración propia a partir de la investigación.

*Tabla 5. Distribución de lesiones según compartimento cerebral*

Supratentorial	54%
Infratentorial	15%
Ambas	31%

Fuente: Elaboración propia a partir de la investigación.

Un 54% de los pacientes presentó lesiones a nivel supratentorial exclusivamente, mientras que infratentoriales 31% y supra e infratentoriales un 15 % (tabla 5); además, en un 16% de los casos se presentó con hidrocefalia obstructiva en el momento del diagnóstico. De las lesiones supratentoriales, fue más frecuente del lado izquierda en un 46% y solo un 5% se presentó con lesiones en ambos hemisferios. Un 26 % de los pacientes presentaron infiltración leptomeníngea al momento del diagnóstico. A un 74% de los pacientes se le realizó resección macroscópica completa.

Al momento del cierre del periodo de seguimiento un 51% se encontraban fallecidos. De los pacientes fallecidos, 31 (32%) fue por progresión de la enfermedad, 10 (10%) por complicaciones tempranas debido a sepsis sistémica (6 casos, 6%), hemorragia de lecho quirúrgico (2 casos, 2%) tromboembolismo pulmonar (2 casos, 2%), y 5 (5%) por causas desconocidas.

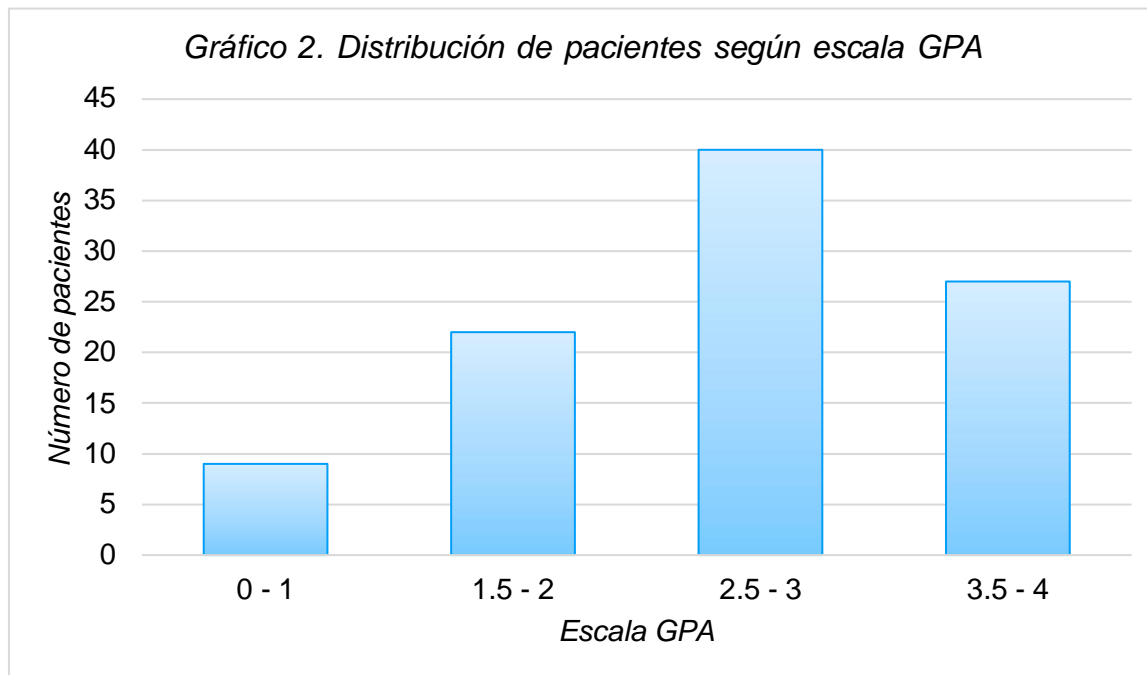
Un 18% de los pacientes fueron operados en un periodo menor a los 3 días posterior al diagnóstico mientras que un 29 % de los pacientes requirió más de 14 días para ser operados. El promedio de días de estancia hospitalaria postoperatoria fue de 15 días, un paciente permaneció internado por 181 días debido a problemas sociofamiliares principalmente.

En cuanto a la quimioterapia, en el presente estudio un 60% de los pacientes recibieron este tratamiento, relacionándose de forma positiva con la supervivencia en este grupo

(Log Rank Test,  $p=0,0056$ ), con un promedio de 17,4 meses en los pacientes que recibieron quimioterapia vs 11,6 meses en los cuales no se utilizó este tratamiento.

Con respecto a la radioterapia, un 68% de los pacientes recibieron radioterapia, en su mayoría WBRT. Los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron una supervivencia de 18,7 meses vs. 8 meses los que no la recibieron (Log Rank Test,  $p= 0.0001$ ). La mediana de supervivencia para los pacientes en el presente estudio diagnosticados con MC sometidos a resección quirúrgica fue de 15.3 meses (DE, 14,5 meses), con un mínimo de 6 días y un máximo de 59 meses. La mediana de supervivencia en mujeres fue de 18,1 meses y de 10,2 meses en hombres (Log Rank Test  $p= 0.022$ ).





Fuente: Elaboración propia a partir de la investigación.

Las variables observadas que afectaron de forma positiva la supervivencia en estos pacientes fueron: edad, sexo femenino, control de la enfermedad primaria, radioterapia, quimioterapia y una puntuación alta en la clasificación GPA. De forma negativa fueron la edad para pacientes mayores a 65 años, MC con primario en próstata, colon y las complicaciones postoperatorias tempranas, como indican las siguientes curvas de Kaplan Meier.

Figura 2. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según conocimiento de tumor primario

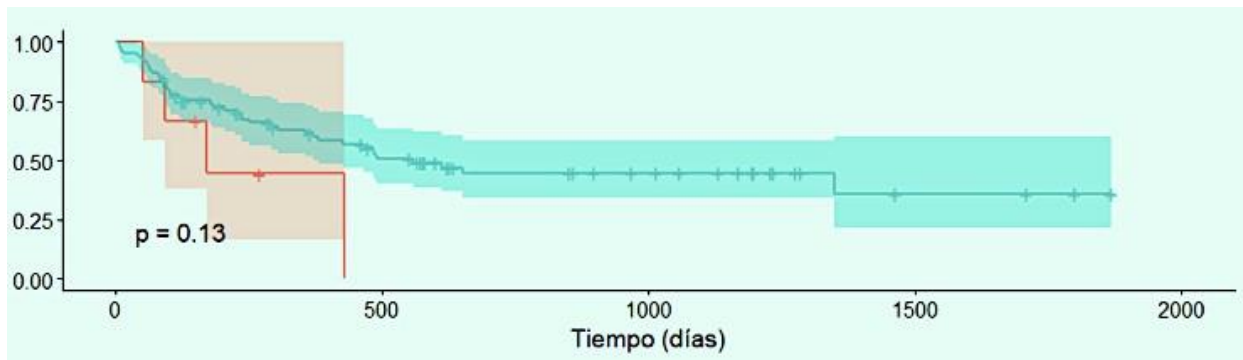


Figura 3. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según sexo

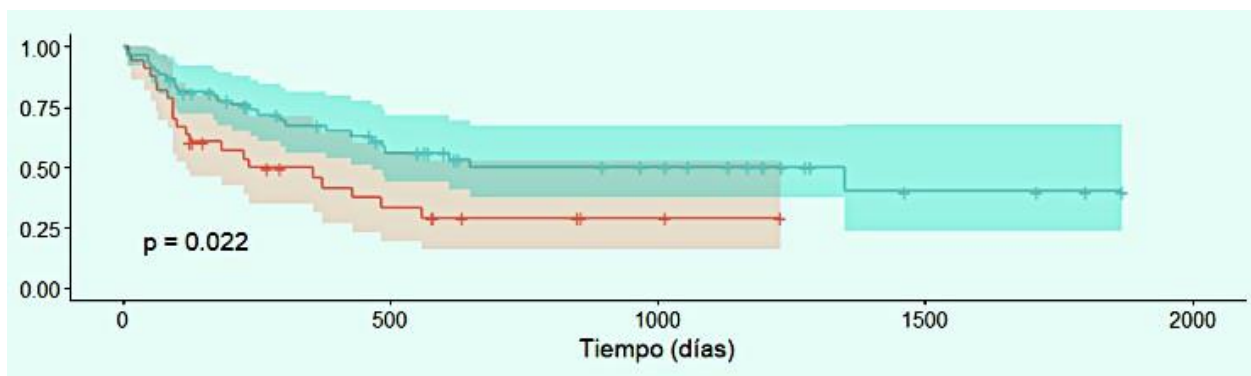


Figura 5. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según tiempo transcurrido entre diagnóstico y resección

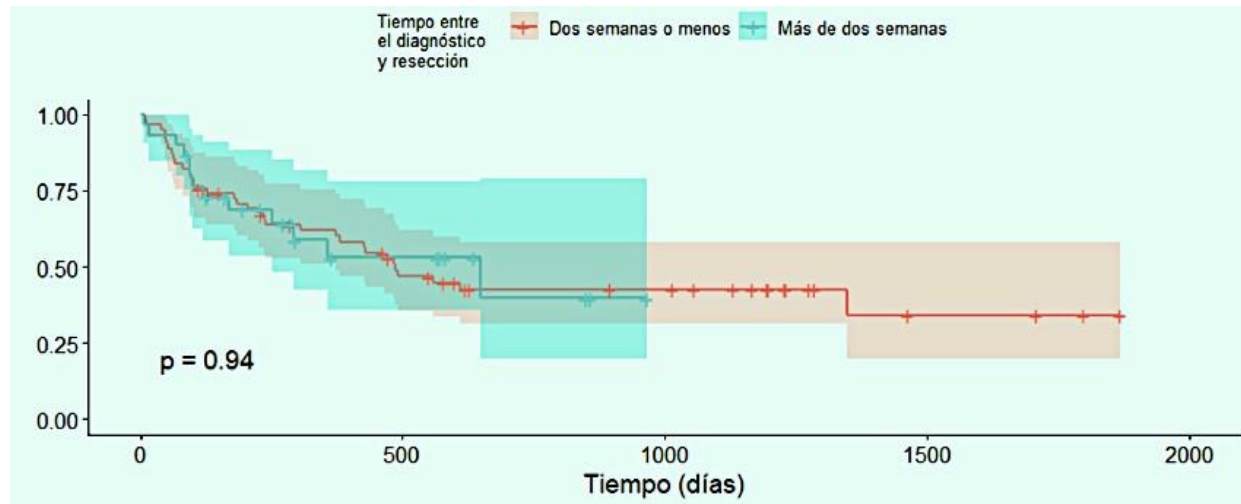


Figura 7. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según el control de la enfermedad primaria

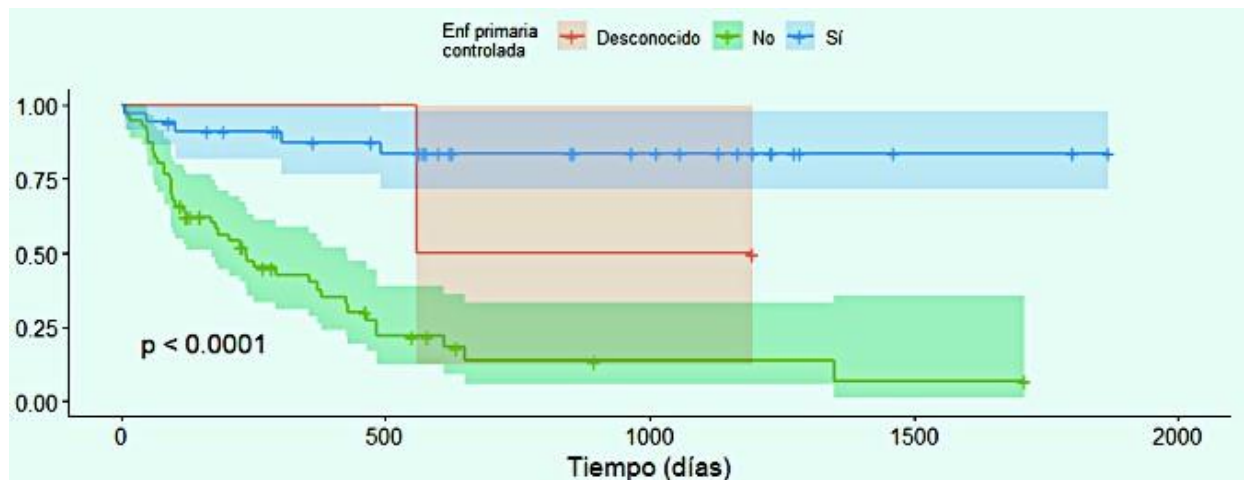


Figura 6. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según la presencia de complicaciones postoperatorias tempranas

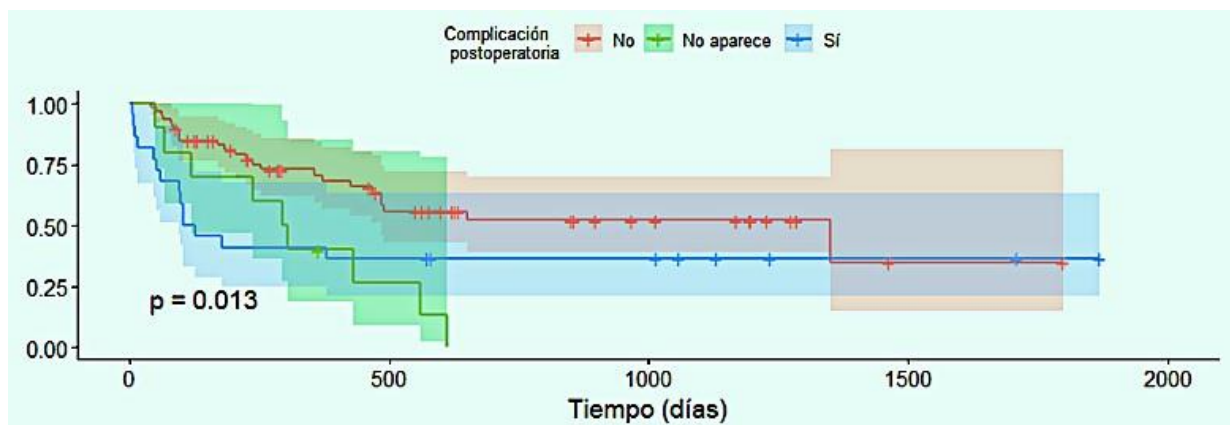


Figura 8. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según el uso de radioterapia postquirúrgica

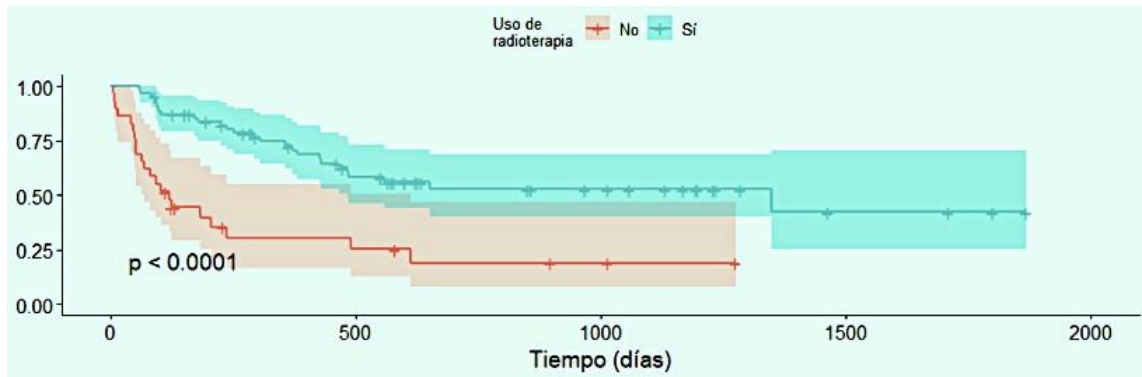


Figura 9. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según edad

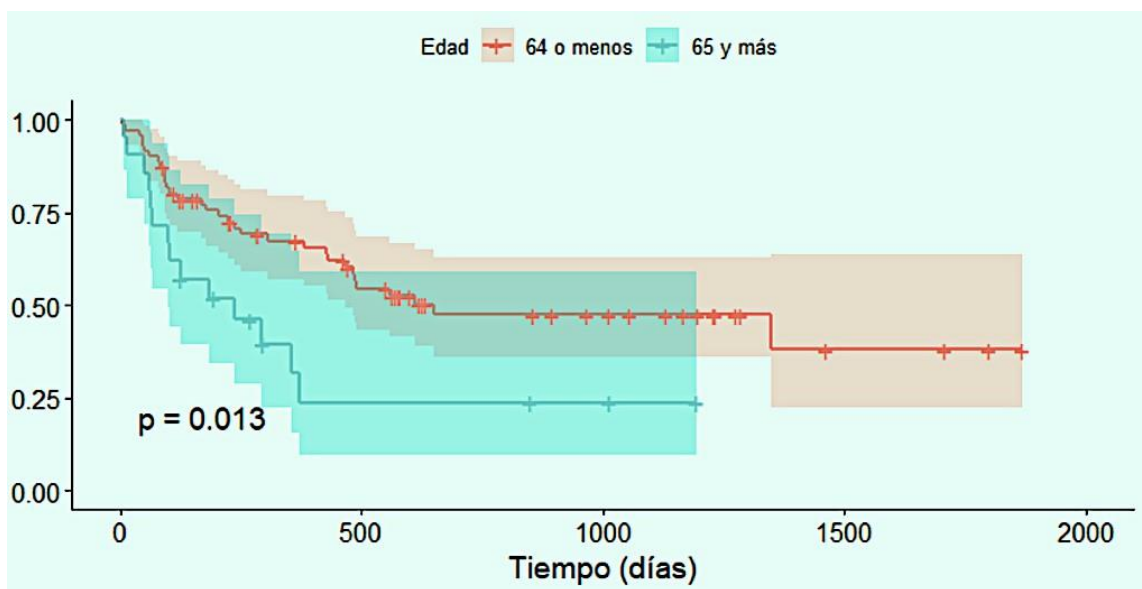


Figura 10. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según tumor primario

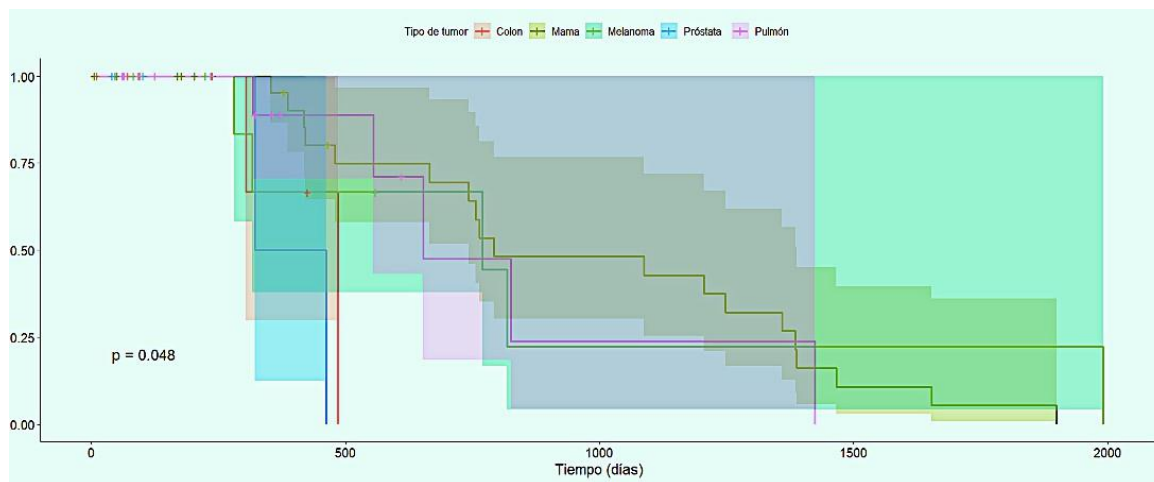
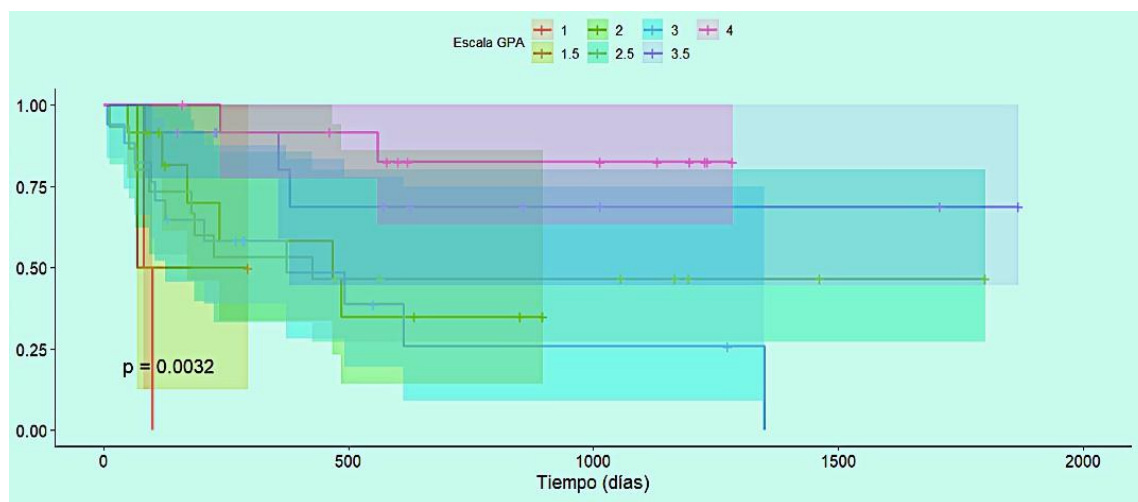


Figura 11. Curva de Kaplan - Meier para supervivencia según escala GPA



<i>Tabla 6. Odds ratio y probabilidades asociadas del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox, según variables</i>			
<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>Probabilidad asociada</i>	
<i>Edad</i>	<i>0.9772</i>	<i>0.27627</i>	
<i>Escala GPA</i>	<i>0.3665</i>	<i>0.00114</i>	<i>**</i>
<i>Escala KPS</i>	<i>1.0112</i>	<i>0.43783</i>	
<i>Sexo femenino</i>	<i>0.4221</i>	<i>0.07297</i>	<i>*</i>
<i>Radioterapia (WBRT)</i>	<i>0.2270</i>	<i>0.00401</i>	<i>**</i>
<i>Tumor primario conocido</i>	<i>0.5566</i>	<i>0.61175</i>	
<i>Complicaciones postoperatorias</i>	<i>3.1188</i>	<i>0.02229</i>	<i>*</i>
Nota: *: probabilidad asociada entre 0.01 y 0.05, ** probabilidad asociada entre 0.01 y 0.001. Fuente: Elaboración propia a partir de la investigación.			

Es importante destacar que al analizar el modelo regresión de Cox, presentado en la tabla 6, se tiene que el mismo cumple con el supuesto de riesgos proporcionales ( $p=0.4398$ ). Por otro lado, se evaluó la no multicolinealidad (no correlación de las variables independientes) haciendo uso del factor de inflación de la varianza, obteniéndose en todos los casos valores inferiores a 10, lo cual implica que las variables independientes no están correlacionadas entre sí.

De acuerdo a la tabla 6 se puede observar que las variables que tienen un coeficiente de regresión significativamente distinto de 0 a un 5% de significancia son la una puntuación alta en la escala GPA, la utilización de radioterapia y finalmente la presencia de complicaciones operatorias tempranas.



En el caso de la escala GPA se tiene que, por cada aumento de una unidad de tal variable, el riesgo de muerte de la persona disminuye en aproximadamente un 63%, mientras que, en el caso de las mujeres, las mismas tienen un riesgo inferior de muerte que los hombres en un aproximadamente un 58%. Las personas que recibieron radioterapia presentan una disminución en el riesgo de muerte de un 77%. Finalmente, las personas que tuvieron complicaciones operatorias tempranas son 3.1 veces más propensas de fallecer antes que aquellas que no tuvieron complicaciones operatorias.

## DISCUSIÓN

Las MC siguen siendo una complicación devastadora de las neoplasias malignas sistémicas y afecta aproximadamente al 20% de todos los pacientes que padecen de cáncer (Sperduto et al., 2020). La individualización del tratamiento del cáncer ha ganado importancia en los últimos años, en particular para los pacientes con cáncer y enfermedad metastásica. En el caso de pacientes con MC, tienen un pronóstico de supervivencia limitado, en Estados Unidos se reportó una mediana de 12 meses o menos y empeora para pacientes mayores a 65 años con MC diagnosticadas después o al momento de la enfermedad primaria, la cual fue de 4 meses o menos (Lam et al., 2017). En el 2017 en Alemania, Pojskic et al. reportaron una mediana de supervivencia de 17,6 meses para pacientes con una lesión única y de 17,9 meses con lesiones múltiples. Además, señaló que los pacientes con cáncer de mama tienen una supervivencia más larga, más de 20 meses (Martin et al., 2017 y Sivasanker et al., 2018).

La edad promedio de los pacientes diagnosticados con MC en el presente estudio fue de 55.8 años (DE 12.39 años), los hombres en promedio tenían una edad de 60.4 años (DE 14.3 años) y de 53.3 años para las mujeres (DE 10.45 años). El promedio de edad obtenido es similar al reflejado prácticamente en todos los estudios que abordan este tema tanto nacionales como internacionales para la población general con MC. Un estudio retrospectivo de 198 pacientes realizado en el 2008 por Sung et al., mostró una edad media de 45 años (rango 28 - 78), (Sun et al., 2015).

Se relacionó de forma significativa (Log Rank Test  $p=0.013$ ) a los pacientes menores de 65 años con una mayor mediana de supervivencia, mientras que Pojskić et al., en el 2017 en Alemania en una cohorte de 229 pacientes documentaron que la edad menor a 65 años tuvo una influencia significativa en la mediana de la supervivencia (9 meses frente a 5 meses,  $P = 0,002$ ) (Pojskić et al., 2017).

En el presente estudio se documentó un predominio en el sexo femenino, 65 mujeres y 32 hombres con una relación de 2:1, la cual es mayor si se compara esta relación a la obtenida en el 2014 por Petgrave et al. a nivel nacional en un estudio de epidemiología de 84 pacientes con MC (relación mujer hombre de 1.2:1) (Petgrave et al., 2014). En los datos obtenidos a nivel internacional por Zacks et al. en el 2020, se observó una relación de 1.3:1 con una predominancia por el sexo femenino (Sun et al., 2015). En cuanto a la relación entre sexo y supervivencia, se obtuvo un tiempo de supervivencia mayor para mujeres en comparación a los hombres, el cual fue estadísticamente significativo (Log Rank Test,  $p=0,022$ ). Resultados similares fueron obtenidos en un estudio realizado en el 2018 en Brasil con 71 pacientes, 44 mujeres y 27 hombres (Rotta et al., 2018), donde la supervivencia posterior al diagnóstico de MC fue de 19,2 meses en mujeres y 12,9 meses en hombres, diferencia que resultó estadísticamente significativa ( $p= 0,008$ ).

En cuanto al estado funcional, Zacks et al., dividieron los pacientes según su puntuación de Karnofsky en  $< 70$  ( $n = 27$ ) y  $\geq 70$  ( $n = 44$ ). La supervivencia media tras el diagnóstico de MC fue de 13,44 meses en pacientes cuya puntuación de Karnofsky fue  $< 70$  y en aquellos con una puntuación  $\geq 70$  fue de 18,34, ( $p = 0,84$ ) (45). Los datos obtenidos en

este estudio demostraron resultados similares según KPS (Log Rank Test,  $p=0.437$ ). Sin embargo, en un estudio de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y MC, los resultados fueron contrarios a los obtenidos anteriormente (Freeman et al., 2022); se asoció el estado funcional KPS  $\leq 60$  con una supervivencia más corta tanto en los análisis univariados (HR 3,12, IC 95 % 1,85-5,26) y multivariados (HR 2,95, IC 95 % 1,55-5,58). Este estudio confirma los hallazgos de Sperduto et al. en el 2020, en el cual se señaló un KPS bajo como un factor de pronóstico negativo en pacientes con cáncer de mama (Sperduto et al., 2020). En la presente investigación no se realizó análisis de relación entre estado funcional y supervivencia específicamente para cada grupo histológico debido al tamaño de la muestra obtenida.

El control de la enfermedad sistémica definido por la actividad en el sitio primario o la existencia de metástasis extracerebrales representa un factor esencial en el pronóstico de estos pacientes, dicho factor está incluido en la clasificación RPA.

El porcentaje de pacientes con enfermedad controlada fue de 78.6 % en el estudio realizado por Al Shamy et al. en el 2009, mientras que en el presente estudio fue de un 36%, valor más cercano a los resultados obtenidos por Vetch et al., y Patchell et al., de 31,7 % y 37.5% respectivamente (Vecht et al., 1993 y Patchell et al., 1990).

En el presente estudio se pudo observar que las personas que no tenían la enfermedad primaria controlada presentaron un descenso marcado de su probabilidad de supervivencia posterior a el diagnóstico, mientras que las personas que sí se encontraban con un control de su enfermedad primaria tienen mayores probabilidades

de supervivencia a través del tiempo con una disminución muy lenta en la curva (Log Rank Test,  $p=0.0001$ ). El promedio de supervivencia de los pacientes con enfermedad controlada fue de 24,5 meses ( $n=36$ ) vs. 9,3 meses para los pacientes sin control de la misma.

Los pacientes con MC por cáncer de mama tuvieron la mayor mediana de supervivencia (32 meses), mientras de los pacientes con MC por cáncer de próstata la menor (Sun et al., 2015 y Lam et al., 2017). Smith et al., en el 2014 en Estados Unidos, indican que el subgrupo de pacientes con MC por cáncer de mama presentó la mayor mediana de supervivencia con 22.9 meses. Korinth et al., también, documentan un diagnóstico más favorable para los pacientes con MC por cáncer de mama. Además, en el presente estudio existieron diferencias estadísticamente significativas para la mediana de supervivencia en los diferentes subgrupos tumorales (Log Rank Test  $p=0.048$ ).

En 2007, se propuso un nuevo sistema de puntuación llamado GPA. El GPA incorpora cuatro factores: edad, KPS, metástasis extracraneales y número de metástasis (Sperduto et al., 2020). El tipo de tumor primario no fue considerado en ninguno de los índices pronósticos anteriores (Sperduto et al., 2020). Con respecto a esta escala pronóstica aplicada al estudio actual, existieron diferencias significativas para los distintos subgrupos de la clasificación (Log Test Rank  $p= 0.048$ ). Los pacientes con clasificación 3.5 - 4 presentaron una mediana de supervivencia de 48 meses, mientras que pacientes con clasificación 1 tuvieron la supervivencia de 2,9 meses.

En cuanto a la ubicación de la lesión tumoral, ya sea supra o infratentorial, Hamed et al. en Estados Unidos analizaron el valor pronóstico de las ubicaciones de las MC en 245 pacientes con una MC solitaria. Los resultados mostraron que los pacientes con MC infratentoriales tuvieron una media de supervivencia de 11 meses; mientras que aquellos con MC supratentoriales, tuvieron una media de supervivencia de 13 meses (Hamed et al., 2023). El valor pronóstico de las MC infra y supratentoriales no difiere significativamente en pacientes sometidos a cirugía por MC solitaria ( $p= 0,32$ ). Este estudio no obtuvo suficiente evidencia estadística (Log Rank Test,  $p= 0,71$ ) según la localización de la lesión. Es también conocido que la presencia de metástasis extracraneales influye negativamente en la supervivencia de los pacientes con MC (Martin et al., 2017). No se produjeron los mismos resultados en la población analizada en el presente estudio.

El número de MC no fue un factor significativo que influyera en la supervivencia de los pacientes (Log Rank Test,  $p=0.67$ ). Smith et al., en el 2014, en un estudio retrospectivo con 150 pacientes, demostraron que la supervivencia a 1 año en los pacientes con MC múltiples tratados con resección quirúrgica y posteriormente seguidos de SRS fue similar a los resultados de los pacientes tratados con MC única ( $p = 0.319$ ). Además, se menciona que la causa de muerte más frecuente en esta cohorte fue la progresión sistémica (Smith et al., 2014). Estudios que analizaron el uso de la SRS en pacientes con MC múltiples postularon que es el volumen total del tumor el cual juega un papel clave y no el número de tumores cerebrales. Yang et al., realizan durante el 2022 en Canadá un estudio retrospectivo con 130 pacientes, concluyendo que tener más de una

MC no afecta negativamente los resultados de supervivencia en pacientes sometidos a resección quirúrgica (Yang, Gutiérrez y Landry, 2022). Ellos sugieren que en pacientes cuidadosamente seleccionados, especialmente aquellos con lesiones grandes, se debe considerar la cirugía independientemente del número total de lesiones (Yang, Gutiérrez y Landry, 2022).

Según Sun et al, siempre y cuando sea anatómicamente posible el objetivo debe ser realizar una resección macroscópica completa para los pacientes con MC, ya que incrementa la supervivencia, particularmente en pacientes con lesiones únicas solitarias (Sun et al., 2015). En el 2013 Lee et al., en un estudio de una sola institución, evaluaron a 271 pacientes con MC que recibieron una resección macroscópica completa tuvieron una supervivencia de 10,6 meses en comparación con 8,7 meses en pacientes sometidos a una resección subtotal (Lee et al., 2013). Otro estudio con 157 pacientes con MC, demostró que la extensión de la resección quirúrgica afectó significativamente la supervivencia en esta población, y se demostró que el porcentaje de resección afecta el estado funcional de los pacientes medido por la escala de KPS (Lamba, Wen y Aizer, 2021). Es importante señalar que, a pesar de que los pacientes con enfermedad metastásica representan una población de riesgo, con una adecuada selección de los mismos, la resección macroscópica completa suele ser bien tolerada y con un riesgo aceptable.

La radioterapia sigue siendo un tratamiento fundamental de las MC. Históricamente, la radioterapia holocraneal se utilizó ampliamente; sin embargo, en la actualidad la

radioterapia holocraneal con preservación del hipocampo y la radiocirugía estereotáctica (SRS) han surgido como alternativas prometedoras. En este estudio se confirmó la importancia de la radioterapia adyuvante posterior a la resección quirúrgica. Existe suficiente evidencia estadística para relacionar de forma positiva el uso de la misma con la supervivencia en este grupo de pacientes (Log Rank Test,  $P=0,0001$ ), al igual que los resultados obtenidos en Estados Unidos ( $p=0,0001$ ) (Lam, Lo y Chang, 2017 y Sivasanker et al., 2018). En el presente estudio se pudo observar que los pacientes expuestos al tratamiento de radioterapia presentaron una mayor supervivencia que quienes no se sometieron a este tratamiento. En el estudio, el 68% de los pacientes recibieron radioterapia, en su mayoría WBRT. Los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron una supervivencia de 18,7 meses vs. 8 meses los que no la recibieron. Dos estudios aleatorios demostraron que la WBRT posterior a la resección incrementa la media de supervivencia y reduce la incidencia de recurrencias locales (Smith et al., 2014, Vecht et al., 1993 y Patchell, Tibbs y Walsh, 1990).

La quimioterapia es uno de los tratamientos adyuvantes más importantes; sin embargo, es capaz de producir toxicidad en el SNC y SNP, lo cual puede afectar dramáticamente la calidad de vida en estos pacientes (Rotta et al., 2018). En el presente estudio, un 60% de los pacientes recibieron este tratamiento, relacionándose de forma positiva con la supervivencia en este grupo (Log Rank Test,  $p=0,0056$ ), con un promedio de 17,4 meses en los pacientes que recibieron quimioterapia vs 11,6 meses en los cuales no se utilizó este tratamiento. Estos resultados no son similares a los obtenidos por Rotta et al., en el 2019 en Brasil donde se demostró que los pacientes que recibieron quimioterapia



tuvieron una supervivencia de 14,3 meses mientras en los que no se supervivencia fue de 18,6, siendo la diferencia no significativa ( $p=0.18$ ) (Rotta et al., 2018).

La enfermedad leptomeníngea, también conocida como meningitis neoplásica o meningitis carcinomatosa, ocurre cuando las células tumorales se infiltran en las leptomeninges del cerebro y la médula espinal, así como en el líquido cefalorraquídeo (Lam et al., 2017). La enfermedad leptomeníngea se encuentra en el momento del diagnóstico en el 2 - 12% de los casos, pudiendo desarrollarse más tarde hasta en un 37% según estudios prospectivos (Lam et al., 2017). La supervivencia de pacientes con enfermedad leptomeníngea es pobre, de 1 - 4 meses, aunque los subgrupos con opciones sistémicas de tratamiento o enfermedades radiosensibles tienen mejores resultados (Yang, Kim y Kim, 2020). En este estudio, en un 19% se documentó la presencia de enfermedad leptomeníngea, sin embargo, no se relacionó con la supervivencia en este grupo de pacientes. (Log Rank Test,  $p=0.8$ ).

Los pacientes con complicaciones postoperatorias presentaron un descenso marcado en la curva de supervivencia, el cual fue estadísticamente significativo (Log rank  $p=0.0013$ ). En este estudio el porcentaje de complicaciones fue de 23%, siendo las mismas tanto en el postquirúrgicas como sistémicas: deterioro neurológico (7%), infección de vías respiratorias (3%), hemorragia de lecho quirúrgico (3%) y shock mixto (3%). Si se compara con resultados obtenidos a nivel internacional por Patel et al., que reportó en el 2015 un 16,2% de complicaciones y Peak et al., que reportó en el 2005 un 19.9% de complicaciones, se observan resultados similares. Además, la causa de muerte más

común fue progresión de la enfermedad (32%) (Paek et al., 2005 y Patel et al., 2015). Mintz et al., también confirman lo anterior (Mintz et al., 1996).

Sobre las limitaciones de este estudio es su diseño retrospectivo. Debido al tamaño limitado de la muestra, el presente estudio puede tener poco poder estadístico para detectar diferencias entre los distintos subgrupos. Por su naturaleza retrospectiva el periodo de seguimiento y el tratamiento postoperatorio fueron heterogéneos. Otras limitaciones fueron la ausencia de bases de datos de pacientes, imágenes y notas postoperatorias, además de la ausencia de una adecuada estratificación del estado funcional y neurológico al ingreso hospitalario. A pesar de estas limitaciones, es el primer análisis de variables relacionadas a la supervivencia en pacientes sometidos a resección quirúrgica por MC en Costa Rica.

## CONCLUSIÓN

Los factores pronósticos favorables para una supervivencia prolongada fueron edad menor a 65 años, sexo femenino, GPA 3.5 - 4, control de enfermedad primaria, la ausencia de complicaciones postquirúrgicas tempranas y radioterapia adyuvante. Los pacientes con MC por cáncer de próstata y colon presentaron una disminución en la mediana de supervivencia comparado con otros tumores. La localización de las lesiones ya sea izquierda o derecha, supra e infrantentorial, el número de MC, y el tiempo transcurrido entre diagnóstico y resección quirúrgica no se relacionó con una mediana de supervivencia mayor. Únicamente 9 pacientes (9%) se presentó con una escala de GPA 0 – 1, en este grupo de pacientes no se presentaron cambios en la mediana de supervivencia a pesar de ser sometidos a resección quirúrgica, lo cual nos sugiere que existe mínimo beneficio en la resección quirúrgica de MC en ellos. Por último la mediana de supervivencia para los pacientes con diagnóstico de MC en Costa Rica sometido a resección quirúrgica es de 15,3 meses.

## REFERENCIAS

1. Alexander Petgrave, Lindy González, José Díaz, Fernando Alvarado, Alejandro Vargas. Epidemiology of brain metastatic lesions in the Departments of Neurosurgery and Pathology of the Hospital Dr. Rafael Angel Calderon Guardia in the period 2000 to 2012. *Neuroeje* 27 (2) Julio - Diciembre 2014, ISSN-1011-5684.
2. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *Journal Of Neuro-Oncology*. 2009;92(3):275-282. doi:10.1007/s11060-009-9839-y
3. Al-Zabin M, Ullrich W, Brawanski A, Proescholdt M. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochirurgica*. 2010;152(11):1887-1892. doi:10.1007/s00701-010-0721-7
4. Ahn JH, Lee SH, Kim S, et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. *Journal Of Neurosurgery*. 2012;116(5):984-993. doi:10.3171/2012.1.jns111560
5. Barajas RF, Cha S. Imaging Diagnosis of Brain Metastasis. En: *Progress in Neurological Surgery*.; 2012:55-73. doi:10.1159/000331174
6. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *Journal Of Neurosurgery*. 1995;83(4):600-604. doi:10.3171/jns.1995.83.4.0600

7. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee J. Surgical treatment of multiple brain metastases. *Journal Of Neurosurgery.* 1993;79(2):210-216. doi:10.3171/jns.1993.79.2.0210
8. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(8):1049-1060. doi:10.1016/s1470-2045(17)30441-2
9. Chua TH, See A, Ang BT, King NKK. Awake Craniotomy for Resection of Brain Metastases: A Systematic Review. *World Neurosurgery.* 2018;120:e1128-e1135. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.243
10. Counsell C, Collie DA, Grant RA. Incidence of intracranial tumors in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *Journal Of Neurology, Neurosurgery, And Psychiatry.* 1996;61(2):143-150. doi:10.1136/jnnp.61.2.143.
11. Fabi A, Felici A, Metro G, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2011;30(1). doi:10.1186/1756-9966-30-10
12. Feuvret L, Vinchon S, Martin V, et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer/Radiothérapie.* 2014;18(2):97-106. doi:10.1016/j.canrad.2013.12.003
13. Freeman M, Ennis M, Jerzak KJ. Karnofsky Performance status (KPS)  $\leq 60$  is strongly associated with shorter Brain-Specific Progression-Free survival among

patients with metastatic breast cancer with brain metastases. *Frontiers In Oncology*. 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.867462.

14. Gaspar LE, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. 1997;37(4):745-751. doi:10.1016/s0360-3016(96)00619-0
15. Hamed, M., Potthoff, A., Heimann, M., Schäfer, N., Borger, V., Radbruch, A., Herrlinger, U., Vatter, H., & Schneider, M. (2023). Survival in patients with surgically treated brain metastases: Does infratentorial location matter? *Neurosurgical Review*, 46(1). <https://doi.org/10.1007/s10143-023-01986-6>
16. Kamalian S, Lev MH, Gupta R. Computed tomography imaging and angiography – principles. En: *Handbook of Clinical Neurology*. ; 2016:3-20. doi:10.1016/b978-0-444-53485-9.00001-5
17. Köcher M, Soffiatti R, Abacıoğlu U, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *Journal Of Clinical Oncology*. 2011;29(2):134-141. doi:10.1200/jco.2010.30.1655
18. Lam T, Sahgal A, Lo SS, Chang EL. An update on radiation therapy for brain metastases. *Chinese Clinical Oncology*. 2017;6(4):35. doi:10.21037/cco.2017.06.02

19. Lamba, N., Wen, P. Y., & Aizer, A. A. (2021). Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro-Oncology*, 23(9), 1447-1456. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab101>
20. Lang, F. F., & Sawaya, R. (1996). Surgical management of cerebral metastases. *Neurosurgery clinics of North America*, 7(3), 459–484.
21. Langle RR, Fidler IJ. The Biology of Brain Metastasis. *Clinical Chemistry*. 2013;59(1):180-189. doi:10.1373/clinchem.2012.193342
22. Lee C, Kim DG, Kim JW, et al. The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study. *Acta Neurochirurgica*. 2013;155(3):389-397. doi:10.1007/s00701-013-1619-y
23. Maroldi R, Ambrosi C, Farina D. Metastatic disease of the brain: extra-axial metastases (skull, dura, leptomeningeal) and tumour spread. *European Radiology*. 2004;15(3):617-626. doi:10.1007/s00330-004-2617-5
24. Martin A, Cagney D, Catalano PJ, et al. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer. *JAMA Oncology*. 2017;3(8):1069. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0001
25. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996 Oct 1;78(7):1470-6. doi:10.1002/(sici)10970142(19961001)78:7<1470::aidcnr14>3.0.co;2-x

26. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of Brain Metastases. *Current Oncology Reports*. 2011;14(1):48-54. doi:10.1007/s11912-011-0203-y.
27. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. En: *Handbook of Clinical Neurology*. ; 2018:27-42. doi:10.1016/b978-0-12-811161-1.00002-5
28. Paek, S. H., Audu, P. B., Sperling, M. R., Cho, J., & Andrews, D. W. (2005). Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery*, 56(5), 1021–1034.
29. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh J, et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *The New England Journal Of Medicine*. 1990;322(8):494-500. doi:10.1056/nejm199002223220802
30. Patel AJ, Suki D, Hatiboğlu MA, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *Journal Of Neurosurgery*. 2010;113(2):181-189. doi:10.3171/2009.11.jns09659
31. Patel AJ, Suki D, Hatiboğlu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *Journal Of Neurosurgery*. 2015;122(5):1132-1143. doi:10.3171/2014.9.jns13939
32. Patel T, McHugh BJ, Bi W, Minja FJ, Knisely J, Chiang V. A Comprehensive Review of MR Imaging Changes following Radiosurgery to 500 Brain Metastases.



American Journal Of Neuroradiology. 2011;32(10):1885-1892.  
doi:10.3174/ajnr.a2668

33. Pojskić M, Bopp MHA, Schymalla MM, Nimsy C, Carl B. Retrospective study of 229 surgically treated patients with brain metastases: Prognostic factors, outcome and comparison of recursive partitioning analysis and diagnosis-specific graded prognostic assessment. *Surgical Neurology International*. 2017;8(1):259.  
doi:10.4103/sni.sni\_228\_17
34. Posner, J. B., & Chernik, N. L. (1978). Intracranial metastases from systemic cancer. *Advances in neurology*, 19, 579–592.
35. Puri PR, Jóhannsson B, Seyedi JF, et al. The risk of developing seizures before and after surgery for brain metastases. *Clinical Neurology And Neurosurgery*. 2020;193:105779. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105779
36. Rotta JM, Rodrigues DB, Diniz JM, et al. Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. 2018;64(8):717-722.  
doi:10.1590/1806-9282.64.08.717.
37. Rouse C, Gittleman H, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Years of potential life lost for brain and CNS tumors relative to other cancers in adults in the United States, 2010. *Neuro-Oncology*. 2015;18(1):70-77.  
doi:10.1093/neuonc/nov249.

38. Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurgery Clinics Of North America*. 2020;31(4):481-488. doi:10.1016/j.nec.2020.06.001
39. Sawaya R. *Intracranial metastases: Current Management Strategies*. John Wiley & Sons; 2008. p. 3–19.
40. Schettino C, Bareschino MA, Rossi A, et al. Targeting Angiogenesis for Treatment of NSCLC Brain Metastases. *Current Cancer Drug Targets*. 2012;12(3):289-299. doi:10.2174/156800912799277476
41. Schiff D, Arrillaga I, Wen PY. *Cancer Neurology in Clinical Practice: Neurological Complications of Cancer and its Treatment*. Humana Press; 2017.
42. Schödel P, Schebesch K, Brawanski A, Proescholdt M. Surgical Resection of Brain Metastases—Impact on Neurological Outcome. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2013;14(5):8708-8718. doi:10.3390/ijms14058708
43. Sivasanker, M., Madhugiri, V. S., Moiyadi, A., Shetty, P., & Subi, T. S. (2018). Surgery for Brain Metastases: An analysis of outcomes and factors affecting survival. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 168, 153-162. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.03.011>.
44. Smith TR, Lall RR, Lall RR, et al. Survival after surgery and stereotactic radiosurgery for patients with multiple intracranial metastases: results of a single-center retrospective study. *Journal Of Neurosurgery*. 2014;121(4):839-845. doi:10.3171/2014.4.jns13789
45. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta MP, Curran WJ. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases:

An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008;70(2):510-514. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074

46. Spanberger T, Berghoff AS, Dinhof C, et al. Extent of peritumoral brain edema correlates with prognosis, tumoral growth pattern, HIF1a expression and angiogenic activity in patients with single brain metastases. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2012;30(4):357-368. doi:10.1007/s10585-012-9542-9
47. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis- Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol* (2020) 38(32):3773–84. doi: 10.1200/JCO.20.01255
48. Stark AM, Stöhring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *Journal Of Clinical Neuroscience*. 2011;18(1):34-38. doi:10.1016/j.jocn.2010.03.046
49. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *Journal Of Neurosurgery*. 2008;108(2):248-257. doi:10.3171/jns/2008/108/2/0248
50. Sun, T., Plutynski, A., Ward, S., & Rubin, J. B. (2015). An Integrative view on sex differences in brain tumors. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(17), 3323-3342. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1930-2>

51. Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, et al. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. 2006;66(3):810-817. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.003
52. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Annals Of Neurology*. 1993;33(6):583-590. doi:10.1002/ana.410330605
53. Wang J, Elder JB. Techniques for Open Surgical Resection of Brain Metastases. *Neurosurgery Clinics Of North America*. 2020;31(4):527-536. doi:10.1016/j.nec.2020.06.003
54. Wu S, Xing Z, Lin J, Cui F, Liu H. Tumor metastasis has a significant relationship with the development of acute ischemic stroke in Chinese cancer patients: a retrospective study. *Journal Of International Medical Research*. 2021;49(1):030006052098629. doi:10.1177/0300060520986298
55. Yang JC, Kim SW, Kim DW, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *Journal Of Clinical Oncology*. 2020;38(6):538-547. doi:10.1200/jco.19.00457
56. Yang K, Gutiérrez E, Landry AP, et al. Multiplicity does not significantly affect outcomes in brain metastasis patients treated with surgery. *Neuro-oncology Advances*. 2022;4(1). doi:10.1093/noajnl/vdac022