



Factores pronósticos de mortalidad a un año en pacientes con diagnóstico de metástasis de fosa posterior atendidos en el Hospital Universitario Mayor entre 2013 y 2020

Autor:

Humberto José Madriñán Navia

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA

Bogotá D.C. - Colombia

2022

Factores pronósticos de mortalidad a un año en pacientes con diagnóstico de metástasis de fosa posterior atendidos en el Hospital Universitario Mayor entre 2013 y 2020

Autor

Humberto José Madriñán Navia

Tutores

Ana María Pedraza

William Cortés Lozano

Mauricio Riveros Castillo

Escuela de medicina y ciencias de la salud – Facultad de medicina

Especialización en Neurocirugía

Universidad del Rosario

Bogotá D.C.- Colombia

2022

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de medicina y ciencias de la salud

Título de la investigación: Factores pronósticos de mortalidad a un año en pacientes con diagnóstico de metástasis de fosa posterior atendidos en el Hospital Universitario Mayor entre 2013 y 2020

Instituciones participantes: Hospital Universitario Mayor – Centro de investigación y entrenamiento en neurocirugía

Tipo de investigación: Descriptiva, estudio de cohortes.

Investigador principal: Humberto José Madriñán Navia

Investigadores asociados: Ana María Pedraza, William Cortes y Mauricio Riveros

Asesor clínico o temático: William Cortes y Mauricio Riveros

Asesor metodológico: Ana María Pedraza

1. Introducción	8
1.1 Planteamiento del problema	8
1.2 Justificación	9
2. Marco Teórico	10
2.1. Epidemiología	10
2.2. Fisiopatología	11
2.3. Escalas pronosticas	13
3. Pregunta de investigación	17
4. Objetivos	17
4.1 Objetivo general	17
4.3. Objetivos específicos	18
5. Formulación de hipótesis	18
4.2 Hipótesis nula	18
4.3 Hipótesis alternativa	18
5. Metodología	19
5.1. Tipo y diseño de estudio	19
5.2. Población y muestra	19
5.2.1. Descripción de población de estudio	19
5.3. Criterios de inclusión y exclusión	20
5.3.1. Criterios de inclusión:	20
5.3.2. Criterios de exclusión	20
5.4. Tamaño de muestra	20
5.5. Muestreo	20
5.6. Definición y operacionalización de variables	21
5.6.1. Definiciones:	21
5.6.2. Operacionalización de variables	21
5.7. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	26
5.7.1. Revisión de registros clínico y selección de pacientes	27
5.7.2. Sistematización	27
5.8. Plan de procesamiento de muestras biológicas	28

5.9.	<i>Plan análisis de datos</i>	28
5.10.	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	29
6.	Aspectos éticos	29
6.1.	<i>Equipo de investigación</i>	29
6.2.	<i>Categoría de la investigación</i>	30
6.3.	<i>Población sujeta de investigación</i>	30
6.4.	<i>Proceso de obtención de consentimiento informado</i>	30
6.5.	<i>Uso de datos personales</i>	31
6.6.	<i>Riesgos y Beneficios</i>	31
6.7.	<i>Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación</i>	32
7.	Administración del proyecto	32
7.1.	<i>Presupuesto</i>	32
7.2.	<i>Cronograma</i>	33
8.	Resultados	34
9.	Discusión	56
10.	Conclusión	59
11.	Referencias	59
12.	Anexos	61
	<i>Anexo 1. Formato de recolección de datos</i>	61

Resumen

INTRODUCCIÓN: Las metástasis en el sistema nervioso central son una frecuente presentación de los tumores sistémicos e históricamente su presencia indican un pronóstico desfavorable. El tratamiento tiene como base la resección quirúrgica y la radiación que tienen un impacto positivo en la sobrevida global. Adicionalmente, a partir de avances en diagnóstico temprano se ha logrado un mejor tiempo de sobrevida. Sin embargo, a pesar de esto, el pronóstico vital de esta patología continúa siendo sombrío.

La determinación del pronóstico ha tenido grandes avances dado el análisis de múltiples bases de datos de pacientes con metástasis encefálicas. Desde 1997 hasta años recientes, se han desarrollado varias herramientas que buscan identificar variables que determinen sobrevida general en pacientes con metástasis cerebrales. La primera de ellas, el RPA y posteriormente SIR, BSBM y finalmente el GPA. En general, estas herramientas incluyen factores comunes como la edad y la escala de funcionalidad de Karnofsky (KPS por sus siglas en ingles), pero difieren en algunas otras como el número de metástasis encefálicas o el control de la enfermedad extracraneal. Incluso, avances moleculares en el diagnóstico del cáncer con sus respectivas diferencias pronosticas, han obligado incluir en novedosas variaciones moleculares del carcinoma de seno y de pulmón en el GPA.

Las metástasis en la fosa posterior constituyen un 20% de las metástasis encefálicas, y su localización también se ha relacionado con pronóstico ominoso. Adicionalmente, muchas de ellas se relacionan con compresión de estructuras del tallo cerebral e hidrocefalia que incluso determinan un peor pronóstico en este grupo de pacientes. Infortunadamente no se han desarrollado herramientas específicas para determinar pronóstico en pacientes con metástasis de fosa posterior. Por tal motivo, es importante determinar aquellos factores pronósticos de mortalidad a un año en pacientes con metástasis de fosa posterior.

OBJETIVO: Evaluar los factores pronósticos de mortalidad en pacientes adultos con metástasis de fosa posterior evaluados en un hospital universitario de la ciudad de Bogotá durante el periodo entre el 2013 y 2020.

METODOLOGÍA: Estudio analítico de cohortes. Se estudiaron los pacientes atendidos por el servicio de neurocirugía del Hospital Universitario Mayor-Méderi durante los años 2013

al 2020. Las cohortes que se compararon estuvieron constituidas por los pacientes con metástasis de fosa posterior atendidos en el periodo de estudio en la institución, clasificados en expuestos y no expuestos, de acuerdo con la severidad estimada al ingreso por las escalas objeto de estudio RPA y GPA (RPA grupo III y GPA menor o igual a 1 vs. GPA mayor a 1) y el desenlace que evaluó es la mortalidad a 1 año. Se realizaron a cabo análisis estadísticos descriptivos de la población, posteriormente se analizaron los factores asociados al riesgo de mortalidad a 1 año y se determinó la sobrevida a través de modelo de regresión de cox.

RESULTADOS ESPERADOS: Se pretendió estudiar e identificar factores pronósticos en pacientes con metástasis de fosa posterior. Esto permitió realizar un análisis para determinar las opciones terapéuticas de una forma individualizada en el momento de evaluar un paciente con este tipo de patología.

PALABRAS CLAVE: Metástasis en fosa posterior, factores pronósticos, sobrevida global

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

Las metástasis intracraneales son frecuentes en la enfermedad oncológica y son la neoplasia más prevalente que afecta el sistema nervioso central (1-4). Su incidencia y prevalencia en aumento se debe a mayores capacidades diagnósticas y prolongación de sobrevida de tumores primarios (2). Alrededor del 30% de los tumores primarios extracraneales desarrollarán metástasis en el sistema nervioso central (2). Se presentan más frecuentemente en el espacio supratentorial seguido de la fosa posterior, que se ve afectada en un 20% de los casos (2, 5). Incluso, su localización en la fosa posterior, se asocia con pobre pronóstico, alta discapacidad y mortalidad, por lo que históricamente su diagnóstico ha determinado un hito pre-terminal en la historia de la enfermedad que incluso condicionaba dirigir los nuevos objetivos terapéuticos hacia la paliación y el acompañamiento de fin de vida (2). Sin embargo, los avances en el control de la enfermedad sistémica han sacudido estos pilares del tratamiento histórico en la metástasis de fosa posterior, por lo que nuevos algoritmos buscan identificar aquellos pacientes elegibles para tratamiento quirúrgico agresivo y complementario con el fin de prolongar sobrevida y mejorar calidad de vida (1, 6-9).

Durante la década del 90 y la primera década del siglo XXI se formularon escalas para identificar aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad y así mismo, aquellos en quienes el tratamiento agresivo puede proponerse para prolongar sobrevida y calidad de vida (7, 10). El grupo de oncología de terapia con radiación, RTOG por sus siglas en inglés, propuso a través de un modelo estadístico de RPA la clasificación de pacientes con metástasis intracraneales en tres clases: Clase I, II y III (7). A través del modelo estadístico estudiado en 1200 pacientes de bases de datos previas, pudieron identificar tiempo de mediana de sobrevida para los tres grupos de 7,1 meses, 4,2 meses y 2,3 meses después del diagnóstico, respectivamente (7). Adicionalmente, en el 2007 fue reportada una nueva escala de pronóstico con base en debilidades detectadas en el RPA, como por ejemplo la ausencia de designación por histología tumoral y avances en tratamiento sistémico y regional de la enfermedad oncológica, denominada GPA o “*graded prognostic assesment*” por sus siglas en inglés (10). En este estudio, la mortalidad fue categorizada dependiendo del grupo por GPA de la siguiente manera. GPA 0 – 1.0: 3,1 meses, GPA 1.5 – 2.0: 5,4 meses, GPA 2,5 – 3,0: 9,63

meses, GPA 3.5 – 4.0: 16,73 meses. Adicionalmente se han desarrollado escalas específicas para tumores primarios que buscan identificar tiempo de mediana de supervivencia en cada paciente (1).

A partir de estos resultados se han brindado nuevas estrategias terapéuticas dependiendo del pronóstico que tiene cada paciente según estas características. En Colombia y más específicamente en nuestra población objetivo de la ciudad de Bogotá, según el conocimiento de los autores, no existen estudios que evalúen los factores pronósticos relacionados con la enfermedad. Por tal motivo, el equipo investigador se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores pronósticos de mortalidad a un año en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de metástasis en fosa posterior atendidos en un hospital universitario de Bogotá entre el 2013 y 2020?

1.2 Justificación

Las metástasis encefálicas son frecuentes en la historia natural de la enfermedad oncológica extracraneal. Su frecuencia ha aumentado debido a prolongación de supervivencia global del cáncer, mejores opciones terapéuticas y aumento de la capacidad diagnóstica. Su impacto sigue teniendo importantes efectos negativos sobre la población general, sin embargo, las herramientas diagnósticas y terapéuticas brindan opciones novedosas para pacientes con metástasis de fosa posterior. Adicionalmente, el uso de escalas pronósticas en esta patología resultan de gran utilidad para evaluar y brindar objetivos terapéuticos ajustados a cada paciente. La primera herramienta pronóstica, el RPA (*recursive partitioning analysis*), publicado en 1997, no tenía especificidad por la enfermedad, pero su uso fue validado en diferentes estudios. Posteriormente fue publicado el GPA (*graded prognostic assessment*), a partir de datos obtenidos de nuevas cohortes de pacientes con metástasis de fosa posterior y que buscaba corregir algunos errores detectados en el RPA. En este se incluyen rangos de edad, número de metástasis intracraneales y facilita la evaluación de la variable de control de enfermedad extracraneal. Esta herramienta según sus creadores tenía mayor utilidad en la evaluación pronóstica de los pacientes con metástasis de fosa posterior que el RPA y otras publicadas previamente. Posteriormente, a partir del análisis molecular tumoral, se han realizado escalas específicas de GPA por subtipo histológico, como por ejemplo el GPA -

carcinoma de seno, que busca brindar mayor especificidad obteniendo más datos específicos histológicos y moleculares de la lesión.

Una de las dificultades encontradas con estos factores pronósticos es que no son específicos para las metástasis de fosa posterior. Este tipo de metástasis, son el 20% de las metástasis encefálicas, y también tienen desenlace y pronóstico negativo. Frecuentemente se presentan con hidrocefalia y compresión del tallo cerebral que ensombrece aún más el pronóstico y el abordaje terapéutico. Por tal motivo, recientemente se publicó un estudio en donde se evaluó la relación del volumen del edema peritumoral (Vedema) y el volumen del tumor (Vtumor) en la fosa posterior con tiempo de supervivencia general y pronóstico. Se detectó que aquellos pacientes cuyo edema peritumoral es exagerado o desproporcionado con el tamaño de la lesión tumoral, tienen un pronóstico de supervivencia más corto.

Finalmente, en nuestra región no se conoce la prevalencia de metástasis de fosa posterior, e igualmente su tratamiento y pronóstico no han sido evaluados y reportados en la literatura. Por tal motivo, el grupo investigador realizó una con el objetivo de describir una población de pacientes con metástasis de fosa posterior y sus factores pronósticos en una población de la ciudad de Bogotá de pacientes adultos durante el periodo del 2013 y el 2020.

2. Marco Teórico

2.1.Epidemiología

Las metástasis en el sistema nervioso central son el tumor más frecuente en el adulto(3, 11-14). En estados unidos, se presenta una incidencia anual entre 150.000 y 200.000 casos(12, 15). En general ocurren entre el 15 al 30% de todos los tipos de cáncer (2, 16-18). Por su localización, el 80% son supratentoriales y el 20% de estas ocupan el espacio infratentorial (2, 6). Su incidencia ha incrementado dado mayor capacidad diagnóstica y prolongación de supervivencia de todo tipo de cáncer extracraneal (2, 11, 12, 18-20). En Suecia, la incidencia de hospitalización por metástasis cerebrales se dobló durante el periodo de 1987 y el 2006, desde 7 por 100.000 personas a 14 por 100.000 personas(11).

Los sitios más frecuentes que dan origen a metástasis en el sistema nervioso central son el cáncer de pulmón, cáncer de seno, carcinoma de células renales, cáncer de colon, melanoma y tumores ginecológicos(11, 12, 15). El cáncer de pulmón y el cáncer de seno ocupan el primer y segundo lugar de mayor frecuencia de origen de metástasis encefálicas(15, 20). El 10% de las metástasis se presentan con sangrado, y dentro de este grupo se encuentran aquellos pacientes con melanoma, carcinoma de células renales carcinoma de tiroides, y el coriocarcinoma(12). En el caso de cáncer de seno, se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de metástasis encefálicas como son tumores pobremente diferenciados (alto grado), estado de receptores hormonales negativos y cuatro o más ganglios linfáticos comprometidos(20, 21).

En Colombia no existen datos estadísticos robustos respecto a las metástasis del sistema nervioso central. En un estudio publicado en Bogotá en el 2011, se recogieron los datos de 212 tumores cerebrales en tratados en un hospital de la ciudad. La prevalencia de metástasis cerebrales en dicha población de estudio fue apenas de 4,25% (22). Por su parte, en un país latinoamericano, la prevalencia de metástasis de fosa posterior en una población estudiada de 511 sujetos con tumores cerebrales fue de 8%(22).

2.2.Fisiopatología

Las metástasis encefálicas pueden ocurrir por diseminación directa desde el cuero cabelludo o espacios profundos de las fosas de la cabeza y cuello o a más frecuentemente por diseminación hematógena. Para el desarrollo de una metástasis en el sistema nervioso central debe ocurrir un desprendimiento de células tumorales de sitio de origen, transporte hacia la cavidad craneal y una interacción entre el tejido cerebral, el endotelio vascular cerebral y la célula tumoral para invadir el tejido e iniciar su crecimiento(12). Dicha interacción involucra dos estructuras funcionales como son la barrera hematoencefálica y la barrera hematocefalorraquídea(23) que consiste de células endoteliales con uniones en hendidura con alta tasa de bombas efluentes y poca permisividad para el ingreso al sistema nervioso central. Adicionalmente, se encuentran dos membranas basales, endotelial y astrocítica y entre ellas

los procesos terminales de astrocitos y pericitos que regulan la función de la barrera hematoencefálica(23). Los astrocitos, mantienen la función de la unidad neurovascular a través de conexiones con neuronas y sus proceso terminales en la membrana basal endotelial que busca responder a las necesidades del microambiente(23).

La barrera hemato-cefalorraquídea está compuesta por células epiteliales del plexo coroideo conectadas a través de uniones en hendidura y el endotelio vascular del plexo coroideo con fenestraciones en la membrana y espacios intercelulares que facilitan el movimiento de sustancias y moléculas entre el espacio intravascular y el espacio ventricular o subaracnoideo(15, 23). Las células tumorales se aprovechan de expresión de proteína del complemento C3, que destruye o debilita la barrea hemato-cefalorraquídea facilitando la invasión celular(23).

El proceso tiene varias fases descritas y son: desprendimiento de la celda tumoral, intravasación, transporte intravascular, adhesión endotelial, arresto circulatorio, diapédesis, extravasación, colonización y angiogénesis(24). El desprendimiento de una célula del sitio tumoral de origen. Para tal proceso se involucra la disminución de moléculas de adhesión celular como son el grupo de las Caderinas. En ese curso hay una disminución de expresión de E-caderina y sobre expresión de N-caderina, que puede favorecer la adhesión posterior en el sistema nervioso central(24). Posteriormente ocurre la migración intravascular de una célula tumoral a través del sistema vascular o linfático. Las células tumorales sufren modificaciones en su membrana por interacciones que tiene con el sistema monocito-macrófago que le permite su movimiento a través del espacio extracelular(23-25). Una vez en el espacio intravascular, necesitan sobrevivir, luego adherirse a endotelio vascular y migrar. La supervivencia de una célula tumoral se ha demostrado ser facilitada por resistencia a mecanismos de apoptosis por sobreexpresión de Bcl-2 y regulación negativa de moléculas pro apoptóticas(25). La alta red vascular capilar cerebral de alto flujo facilita la exposición de células tumorales al sistema nervioso central, y la adhesión y pausa de la circulación ocurre en lugares de menor flujo, en sitios de ramificación de capilares en donde las células tumorales pueden bloquear la circulación e incluso agruparse para fomentar el

crecimiento(15). Existe evidencia de sobreexpresión de moléculas de adhesión para facilitar este proceso, por ejemplo, en cáncer de seno a través de una sobreexpresión de una glicosiltransferasa de membrana celular (23). En ese momento se inicia sobreexpresión de moléculas y factores que fomentan el crecimiento celular como el ligando del receptor de crecimiento endotelial o el factor de crecimiento vascular endotelial. Este último, a través de metaloproteinasas de matriz, destruyen el espacio extracelular y facilitan la invasión y micrometástasis. Posterior a esto, los celulares tumorales usan ruta perivascular para migración hacia el espacio leptomeníngeo o en el parénquima. En ese momento se puede iniciar ciclos de crecimiento celular o algunos otros grupos celulares pueden entrar en fases de no crecimiento y replicación(23).

Existe evidencia que las células tumorales metastásicas tienen diferencias con la célula tumoral de origen. Técnicas modernas de secuenciación han detectado que las células metastásicas adquieren algunas características neuronales en el crecimiento en el microambiente(15). Se han detectado mutaciones en las células metastásicas encefálicas no presentes en las células de origen. Muchas de esas mutaciones facilitan supervivencia y crecimiento tumoral metastásico y ahora son blancos terapéuticos conocidos. Adicionalmente, identificación molecular de la célula tumoral, ha permitido agrupar diferentes tipos de cáncer por su característica molecular. Por ejemplo, el estudio molecular del cáncer de seno ha permitido identificar 4 patrones moleculares: luminal A, luminal B, HER 2 y triple negativo. Los tipos HER 2 y triple negativo son los que más frecuentemente realizan metástasis al sistema nervioso central(23).

2.3.Escalas pronosticas

En el año 1997 fue publicado por Gaspar y colaboradores (7) un estudio que tomo como base la población de tres ensayos clínicos de pacientes con metástasis cerebrales desarrollados a finales del siglo XX a través del esfuerzo del trabajo del grupo oncológico de terapia con radiación (RTOG por sus siglas en inglés). A partir de un análisis estadístico conocido como análisis recursivo de partición (RPA por sus siglas en inglés) se realiza un árbol de regresión

de acuerdo con la significancia de los factores analizados en el pronóstico de una enfermedad (Tabla 1). Durante el proceso se analizaron 18 factores pretratamiento y 3 postratamiento. Finalmente, el análisis logro identificar tres grupos con sus respectiva mediana de tiempo de sobrevida. El grupo I con 7,1 meses, el grupo II con 4,2 meses y el grupo III con 2,3 meses.

Clasificación Análisis recursivo de partición (RPA)	
Clase I	Edad menor 65 años y KPS mayor o igual a 70, tumor primario controlado, no metástasis extracraneales
Clase II	Todos los pacientes no clase I ni III
Clase III	KPS menor de 70

Posteriormente en el año 2000, fue publicado por Gaspar y colaboradores, un estudio e validación de publicado originalmente en 1997(8). En dicho estudio la mediana de sobrevida para cada grupo fue mayor a lo publicado inicialmente. El grupo I con 14,8 meses, el grupo II con 9,9 meses y el grupo III con 6,0 meses. Adicionalmente el porcentaje de pacientes que sobrevivieron 1 año desde el diagnóstico según el grupo fue el siguiente: grupo I 70%, grupo II 40% y grupo III 30%. En esta validación se criticó que la mayoría de los pacientes en el estudio tenían como diagnóstico principal cáncer de pulmón y seno(8).

Ese mismo año Weltman y colaboradores publicaron un estudio con una nueva herramienta de pronostica denominada índice para radiocirugía en metástasis cerebrales, (SIR por sus siglas en inglés)(26). En este estudio se buscó una herramienta pronostica tras el análisis retrospectivo de 65 pacientes que recibieron radiocirugía. El resultado es la suma de las siguientes 5 variables: edad, KPS, estado de enfermedad extracraneal, número de lesiones encefálicas y volumen de la mayor lesión (Tabla 2). A partir de dicha variable, se le asigna un puntaje de 0, 1 o 2 puntos y la suma de los 5 puntajes se usan para el análisis de sobrevida. En pacientes con puntaje bajo (SIR de 0 a 3 puntos) la mediana de tiempo sobrevida fue de 2,91 meses. Para aquellos con puntaje intermedio (SIR de 4 a 7 puntos) la mediana de tiempo

de sobrevida fue de 7,0 meses. Finalmente, para aquellos con puntaje alto (SIR mayor o igual a 8 puntos) la mediana de tiempo de sobrevida fue de 31,38 meses.

SIR Score index for Radiosurgery			
	Puntaje		
	0	1	2
Edad (años)	Mayor o igual a 60	51 – 59	Menor o igual a 50
KPS	Menor o igual a 50	60 – 70	71 – 100
Enfermedad sistémica	Progresiva	Estable	Respuesta completa o no evidencia de enfermedad
Número de lesiones	Mayor o igual a 3	2	1
Volumen de lesión mayor (ml)	Mayor de 13	5 - 13	Menor de 5

Posteriormente en el año 2004, se publicó el BSBM(27) (*Basic Score for Brain Metastases*) (Tabla 3). Esta herramienta es una simplificación del SIR a través de análisis de las siguientes 3 variables: KPS, control de la enfermedad primaria y presencia de metástasis extracraneales. Cada variable tiene un puntaje de 0 o 1 punto, y el puntaje mínimo es 0 y el máximo es 3 puntos. La mediana de tiempo de sobrevida para BSBM 3 no fue calculado, para 2 y 1 fue de 13,1 y 3,3 meses. Ningún paciente con puntaje de 0 sobrevivió más de 4 meses.

BSBM Basic Score for Brain metastasis	
	Puntaje

	0	1
KPS	50 – 70	71 - 100
Control de enfermedad primaria	No	Si
Metástasis extracraneales	Si	No

En el año 2008 se publicó por parte de Sperduto y colaboradores (28) una nueva escala pronóstica que fue validada en otro grupo de pacientes(10) y que buscó cubrir debilidades de las escalas anteriores con base en el protocolo 9508 de RTOG (por sus siglas en inglés, *Radiation Therapy Oncology Group*) que demostró mejor sobrevida en pacientes con metástasis únicas en sistema nervioso central (SNC) y que recibieron radiocirugía estereotáctica y radioterapia holoencefálica en comparación con radioterapia holoencefálica en monoterapia. Adicionalmente, las tres herramientas previas tienen la dificultad de no ser consistente la forma como se identifica la enfermedad primaria controlada dado por variación en el tipo de imagen diagnóstica y su tiempo de ejecución. De esta manera, esta nueva herramienta de pronóstico, el GPA (*Graded prognostic assesment*), con base en 1960 pacientes de diferentes bases de datos de RTOG, es la suma del puntaje de las siguientes 4 variables: edad, KPS, metástasis extracraneales, número de metástasis en SNC (Tabla 4).

GPA Graded Prognostic Assesment			
	Puntaje		
	0	0,5	1,0
Edad (años)	Mayor de 60	50 – 59	Menor de 50
KPS	Menor de 70	70 – 80	81 – 100
Número de metástasis encefálicas	Mas de 3	2 – 3	1

Metástasis extracraneales	Presente	-	Ausente
------------------------------	----------	---	---------

Los pacientes con GPA entre 0 y 1 tienen mediana de promedio de sobrevida de 2,6 meses, aquellos con GPA entre 1,5 y 2,5 tienen mediana de promedio de sobrevida de 3,8 meses, aquellos con GPA de 3 tienen mediana de tiempo de sobrevida de 6,9 meses y aquellos con GPA entre 3,5 y 4,0 tienen mediana de tiempo de sobrevida de 11,0 meses.

Recientemente, en el año 2018, Calluaud(29) y colaboradores publicaron un estudio que tuvo como objetivo evaluar la sobrevida de pacientes con metástasis de fosa posterior y su relación con el volumen de edema peritumoral. En dicho estudio, se detectó una importante correlación y predicción del edema peritumoral de fosa posterior preoperatorio con la sobrevida. De hecho, pacientes con una relación baja de volumen de edema peritumoral/volumen tumoral tienen mejor sobrevida que pacientes con una relación alta. Los autores indican que este es un nuevo predictor imagenológico de sobrevida en pacientes con metástasis de fosa posterior.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores pronósticos de mortalidad a un año en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de metástasis en fosa posterior atendidos en un hospital universitario de Bogotá entre el 2013 y 2020?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

4.2.1. Evaluar los factores pronósticos de mortalidad a un año en pacientes adultos con metástasis de fosa posterior atendidos en un hospital universitario de la ciudad de Bogotá durante entre 2013 y 2020

4.3. Objetivos específicos

- 4.3.1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con metástasis de fosa posterior entre los casos atendidos entre 2013 y 2020 en el servicio de neurocirugía de la institución participante.
- 4.3.2. Estimar el tiempo de sobrevida en la población de estudio.
- 4.3.3. Evaluar la relación de volumen de edema y volumen tumoral con el tiempo de sobrevida.
- 4.3.4. Analizar y comparar la estimación del riesgo y pobre pronóstico medida a través de las escalas RPA y GPA al momento del diagnóstico y el tiempo real de sobrevida documentado, en los pacientes con metástasis de fosa posterior durante el periodo de tiempo del estudio.
- 4.3.5. Identificar los factores pronósticos de mortalidad al primer año en pacientes con metástasis de fosa posterior.

5. Formulación de hipótesis

4.2 Hipótesis nula

- 4.2.1. Los pacientes con metástasis de fosa posterior mayores de 65 años y/o con escala de Karnofsky menor de 70 puntos y/o con índice Vedema/Vtumor mayor de 1, tiene la misma mediana de sobrevida que los casos sin estas características.

4.3 Hipótesis alternativa

- 4.3.1. Los pacientes con metástasis de fosa posterior mayores de 65 años y/o con escala de Karnofsky menor de 70 y/o con índice Vedema/Vtumor mayor de 1 punto tienen menor mediana de tiempo de sobrevida que los casos sin estas características.

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio analítico de cohortes. Se estudiaron los pacientes atendidos por el servicio de neurocirugía del Hospital Universitario Mayor-Méderi entre el periodo del 2013 al 2020. Las cohortes que se compararon estuvieron constituidas por los pacientes con metástasis de fosa posterior atendidos en el periodo de estudio, clasificados en expuestos y no expuesto, de acuerdo con la severidad estimada al ingreso por las escalas objeto de estudio (RPA I vs II y III o GPA menor o igual a 1 vs. GPA mayor a 1). El desenlace por evaluar fue mortalidad a 1 año.

5.2. Población y muestra

5.2.1. Descripción de población de estudio

Universo: Mujeres y hombres entre mayores de 18 años.

Población referencia: Mujeres y hombres mayores de 18 años con tumores de fosa posterior.

Población objetivo: Mujeres y hombres mayores de 18 con metástasis de fosa posterior.

Población accesible: Mujeres y hombres mayores de 18 con metástasis de fosa posterior en el Hospital Universitario Mayor-Méderi.

Marco muestral: Mujeres y hombres mayores de 18 con metástasis de fosa posterior identificados por histología y con por lo menos 1 consulta de seguimiento posterior a la cirugía durante el año 2013 y 2020 en el Hospital Universitario Mayor-Méderi.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1. Criterios de inclusión:

Mujeres y hombres mayores de 18 años con diagnóstico de metástasis de fosa posterior con diagnóstico histológico comprobado con seguimiento en la red Méderi durante el 2013 al 2020

5.3.2. Criterios de exclusión:

Pacientes con procedimientos quirúrgicos por fuera de la red Méderi Pacientes con mortalidad perioperatoria de causa quirúrgica y no quirúrgica (sin egreso de hospitalización)

5.4. Tamaño de muestra

Se realizó un cálculo de tamaño muestral asumiendo un riesgo es expuestos de 0,8 y de no expuestos de 0,5, una razón de no expuesto/ expuesto de 2, con una potencia del 80% y una confianza del 95%. La exposición hace referencia a tener una metástasis de fosa posterior con una escala de RPA en grupo III o GPA menor o igual a 1, o razón de volumen de edema y edema tumoral mayor de 1 (6, 8, 28, 29). Se utilizó el programa estadístico Epidat 4.2 y se obtuvo un tamaño de 90 casos (30 expuestos y 60 no expuestos). La exposición considerada en el cálculo de tamaño muestral es : presentar una escala de Karnofsky menor de 70 puntos con escala de Karnofsky menor de 70 puntos y/o con índice Vedema/Vtumor mayor de 1.

5.5. Muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia, incluyendo en orden secuencial los pacientes que cumplen los criterios de inclusión hasta completar el tamaño muestral calculado.

5.6. Definición y operacionalización de variables

5.6.1. Definiciones:

Todas las variables serán recolectadas a través de registro de historias clínicas del Hospital Universitario Mayor por el investigador principal.

- Variables demográficas: Se realizó descripción de variables demográficas: género y edad.
- Variables de historia clínica oncológica: Se realizó análisis y registro de aquellas variables obtenidas de la historia clínica que tienen relación con historia previa de cáncer.
- Variables de metástasis actual: Se realizó análisis y registro de aquellas variables relacionadas con la metástasis actual que incluyen tipo de diagnóstico (metacrónico o sincrónico), presencia de metástasis supratentoriales, número y localización de las mismas, presencia de hidrocefalia, entre otras.
- Variables de la cirugía: Se realizó análisis y registro del tipo de cirugía realizada, necesidad de realizar cirugía de urgencia, necesidad de derivación ventricular transitoria o definitiva.
- Variables del estado clínico del paciente: Estas variables se obtuvieron a partir de los registros de historia clínica cuando el paciente fue evaluado por el servicio de neurocirugía. Se realizó análisis y registro de escala de coma de glasgow, escala de Karnofsky y signos y síntomas de hidrocefalia en el momento de la valoración inicial por neurocirugía.
- Variables de seguimiento y tratamiento: Se realizó registro y análisis de tiempo de seguimiento, fecha de muerte y tipo de tratamiento que recibió posterior al egreso.

5.6.2. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Variables demográficas				

Edad	Años al ingreso reportado en historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Númerica
Género	Género del paciente	Cualitativa	Nominal	0: Femenino 1: Masculino
Fecha de cirugía	Fecha de la cirugía realizada para el tratamiento de metástasis de fosa posterior	Cuantitativa	Fecha	DD/MM/AAAA
Fecha de reporte de patología	Fecha de reporte de patología de la cirugía realizada para metástasis de fosa posterior (en caso que aplique y se haya realizado estudio de patología) o el primer estudio radiológico que documentó la lesión	Cuantitativa	Fecha	DD/MM/AAAA
Historia clínica oncológica				
Antecedente de cáncer	Historia confirmada de cáncer extracraneal	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Tipo de primario identificado	Tipo de tumor primario identificado y tratado o en tratamiento	Cualitativa	Nominal	1. Carcinoma de pulmón 2. Carcinoma de seno 3. Carcinoma de células renales 4. Carcinoma colon 5. Carcinoma de tiroides 6. Carcinoma de ovario 7. Melanoma 8. Otros
Fecha del diagnóstico	Fecha del diagnóstico del cáncer por histología	Cuantitativa	Fecha	DD/MM/AAAA
Historia previa de metástasis	Presencia de historia de metástasis en cráneo	Cualitativa	Nominal	No: 0, Si: 1

Tipo de tratamiento que ha recibido	Tipo de tratamiento que ha recibido previo a la identificación de la metástasis en fosa posterior	Cualitativa	Nominal	1. Cirugía 2. Cirugía y quimioterapia 3. Cirugía, quimioterapia y radioterapia 4. Cirugía y radioterapia 5. Biopsia y quimioterapia 6. Biopsia, quimioterapia y radioterapia 7. Quimioterapia 8. Quimioterapia y radioterapia
Diagnóstico de metástasis actual				
Motivo del diagnóstico de la metástasis	¿Cuál fue el motivo del diagnóstico de la metástasis?	Cualitativa	Nominal	1. Estudio sistémico del cáncer 2. Déficit neurológico no relacionado 3. Déficit neurológico relacionado 4. Cefalea únicamente 5. Cefalea y déficit neurológico no relacionado 6. Cefalea y déficit neurológico relacionado 7. Epilepsia 8. Hidrocefalia obstructiva
Metástasis sincrónica o metacrónica	Cual fue el momento del diagnóstico del paciente	Cualitativa	Nominal	1. Sincrónica 2. Metacrónica
Fecha del diagnóstico de la metástasis	Fecha del diagnóstico por histología	Cuantitativa	Fecha	DD/MM/AAAA
¿Enfermedad oncológica controlada?	Existe evidencia de que no hay enfermedad sistema extracraneal nueva	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Metástasis supratentorial	¿Existen metástasis supratentoriales?	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Número de metástasis supratentoriales	Cuantificación de las lesiones	Cualitativa	Ordinal	1 1 – 2

				> 3
Localización metástasis supratentorial predominante	Lóbulo de localización predominante	Cualitativa	Nominal	1. Frontal 2. Temporal 3. Temporoinsular 4. Frontoinsular 5. Parietal 6. Occipital
Número de metástasis infratentoriales	Cuantificación de las lesiones	Cualitativa	Ordinal	1 1 – 2 > 3
Diámetros mayores de metástasis de fosa posterior predominante	Diámetro mayor y transverso de dicha metástasis	Cuantitativo	Continua	1 – 60 mm
Localización de metástasis de fosa posterior predominante	Localización de lesión predominante	Cualitativo	Nominal	Hemisferio cerebeloso Vermis
Volumen tumoral en cc en T1 + contraste	Medición del volumen tumoral en cc	Cuantitativo	Continua	0.1 – 50 cc
Volumen de hiperintensidad en T2/FLAIR en cc	Medición del volumen de hiperintensidad de señal en T2/FLAIR tumoral en cc	Cuantitativo	Continua	0.1 – 50 cc
Relación volumen de Edema T2/FLAIR y volumen tumoral T1+contraste	Medición de la relación de Vedema/Vtumor	Cualitativa	Ordinal	< 1 1 – 2 2 – 5 > 5
Hidrocefalia obstructiva	Diagnóstico y signos de hidrocefalia obstructiva por Resonancia magnética	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Variables de la cirugía				

Resección quirúrgica de urgencia de fosa posterior	Necesidad de intervención quirúrgica urgente	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Necesidad de intervención quirúrgica urgente de fosa posterior	Motivo de intervención quirúrgica urgente	Cualitativa	Nominal	Hidrocefalia obstructiva Efecto de masa e hidrocefalia obstructiva
Detalles del procedimiento quirúrgico de urgencia de fosa posterior	Detalles técnicos de la cirugía de fosa posterior	Cualitativa	Nominal	1.Derivación ventricular externa 2.DVP 3.DVA 4.ETV 5.Resección de lesión
Detalles del procedimiento quirúrgico programado de fosa posterior	Detalles técnicos de la cirugía de fosa posterior	Cualitativa	Nominal	1.DVP 2.DVA 3.ETV 4.Resección de lesión
Cirugía supratentorial	¿Se realizó cirugía supratentorial para resección de lesión?	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Variables del estado clínico del paciente				
KPS	Escala de Karnofsky en hospitalización	Cuantitativa	Discreta	0 - 100
Escala de coma de Glasgow previo a cirugía	Escala de coma de Glasgow previo a cirugía	Cualitativa	Ordinal	3 - 15
Síntomas y signos de hidrocefalia	Presencia de síntomas o signos de hidrocefalia e hipertensión intracraneal	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Tratamiento postoperatorio y sobrevida				
Fecha de último seguimiento	Fecha de último seguimiento por neurocirugía u oncología o medicina interna documentado en la historia clínica de la institución	Cuantitativa	Fecha	DD/MM/AAAA

Fecha de muerte	Fecha de muerte tomada a partir de la historia clínica o de la valoración en página web www.adres.gov.co	Cuantitativa	Fecha	DD/MM/AAAA
Tiempo de seguimiento	Tiempo de seguimiento desde egreso hospitalario hasta último control	Cuantitativa	Continua	Tiempo de seguimiento en meses
Tipo de tratamiento que recibió posterior a cirugía de fosa posterior	Tipo de tratamiento que recibió posterior a cirugía de fosa posterior	Cualitativa	Nominal	1.Radiocirugía 2.Radioterapia holoencefálica 3.Radiocirugía y radioterapia holoencefálica 4.Quimioterapia 5.Quimioterapia + radioterapia holoencefálica 6.Ninguno
Mortalidad a 1 año	Confirmación de mortalidad en el primer año posterior al diagnóstico de metástasis de fosa posterior según histopatología, sospecha por imágenes diagnósticas (si no está disponible la histología). Reporte de fallecimiento durante el año inmediatamente posterior al diagnóstico de metástasis identificado a partir de registro de adres.gov.co o de la fecha de fallecimiento según la historia clínica en caso se estar disponible			1:SI 2:No

5.7. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

5.7.1. Revisión de registros clínico y selección de pacientes

Se realizó una revisión de la base de datos del servicio de neurocirugía para realizar un tamizaje e identificación de pacientes candidatos. Se realizó la selección de los sujetos de estudio según criterios de inclusión y exclusión (cumpliendo todos los de inclusión y ninguno de exclusión). Se organizó una lista de forma consecutiva de aquellos sujetos ingresados al estudio. A partir de ahí se construyó una base de datos de pacientes incluidos en el estudio, la cual fue numerada de forma descendente y se almacenó en una carpeta designada para el estudio, bajo clave, y se guardó por el investigador principal en la oficina de neurocirugía del Hospital Universitario Mayor - Mederi. La copia la mantuvo uno de los coinvestigadores (Mauricio Riveros). Así mismo, existió copia de lo anterior en el computador del investigador principal. Este computador solo tuvo acceso el investigador principal y para su uso se requiere clave de ingreso. Para este estudio no se solicitó consentimiento informado dado el carácter retrospectivo del estudio. Es importante recalcar que todos los pacientes al ingresar al Hospital Universitario Mayor firman consentimiento de hospitalización en el que se contempla el uso de datos con fines de investigación.

5.7.2. Sistematización

Una vez se completó la fase de identificación de sujetos de estudio se inició la recolección de datos en un formato diseñado para la captura de las variables definidas para el estudio que se almacenó en el computador del investigador principal. La recolección se realizó por el investigador principal a través de revisión de historias clínicas de las diferentes variables. Cada paciente fue identificado en la base de datos principal a través de un código que garantizó la privacidad de los datos. La sobrevida de los casos se confirmó mediante la página web pública <https://www.adres.gov.co/>.

Cada 15 días se realizó monitorización aleatoria de los datos obtenidos, revisando la base de datos de sujetos y datos obtenidos que buscaba determinar la presencia de errores por parte del tutor académico del estudio. La muestra que se revisó correspondió al 10% de la muestra total incluida. En los casos donde se presentaron datos que ameritaron su revisión, se regresó a la historia clínica para corroborar dicho dato.

5.8. Plan de procesamiento de muestras biológicas

El protocolo de investigación no incluye procesamiento de muestras biológicas

5.9. Plan análisis de datos

#	Objetivo	Plan de análisis
1	Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con metástasis de fosa posterior entre los casos atendidos entre 2013 y 2020 en el servicio de neurocirugía de la institución participante	Se describieron las características demográficas y clínicas utilizando frecuencias relativas y absolutas, en caso, de ser variables categóricas. Las variables numéricas se describieron por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con su tipo de distribución
2	Estimar la mediana de tiempo de sobrevida en la población de estudio.	Se calculó la mediana de sobrevida en meses de los pacientes y su rango intercuartílico, incluyendo solo aquellos casos que tengan un seguimiento de al menos un año o que haya fallecido previo a este periodo.
4	Analizar y comparar la estimación del riesgo y pobre pronóstico medida a través de las escalas RPA y GPA al momento del diagnóstico y el resultado evidenciado, en los pacientes con metástasis de fosa posterior en el hospital universitario mayor durante el 2013 y el 2020.	Se calculó la sensibilidad y la especificidad de las escalas RPA y GPA, utilizando como estándar de oro la confirmación de sobrevida, o no, en adnes.gov.co posterior a un año desde la primera atención en el servicio de neurocirugía. Se considerará como positivo los casos con una escala RPA Clase III y una escala GPA menor o igual a 1. Se evaluó la relación de la sobrevida a un año en los pacientes de acuerdo con la escala RPA, GPA y Volumen de edema / V tumoral; por medio de gráficas de Kaplan-meier y la prueba de log-rank
3	Evaluar la relación de volumen de edema y volumen tumoral con la mediana de tiempo de sobrevida.	- Se ajustó un primer modelo de regresión de Cox tomando como evento muerte y tiempo de seguimiento meses hasta al evento o hasta el final de seguimiento (un año). El modelo se ajustó por edad (<65 años; ≥ 65 años), Karnofsky (< 70; ≥70), y presencia de metástasis extracraneales (Si, No). - Se realizó un segundo modelo de Cox ajustado por las variables previamente mencionadas e incluyendo el volumen del edema / volumen tumoral (≤1; >1 & ≥2; >2 & ≤5; >5; sin información) para evaluar su posible asociación con del desenlace.
5	Identificar los factores pronósticos de mortalidad al primer año en pacientes con metástasis de fosa posterior	

5.10. Alcances y límites de la investigación

- Se espera poder detectar factores pronósticos en pacientes con metástasis de fosa posterior en nuestra institución.
- Se espera poder realizar presentación del trabajo de investigación en un congreso nacional, uno internacional y completar una publicación en una revista Q2 o superior.

Impacto esperado	Plazo	Indicador verificable	Supuestos
Determinar factores pronósticos en pacientes con metástasis de fosa posterior	Corto	• Identificación de aquellos factores pronósticos en pacientes con metástasis de fosa posterior	Existen factores pronósticos en los pacientes con metástasis de fosa posterior para identificar aquellos pacientes con mejor sobrevida
Definición de oportunidades terapéuticas	Mediano	• Identificación de aquellos pacientes mejores candidatos a procedimientos y tratamiento agresivo de su enfermedad	Mejor selección de pacientes
Incentivo de investigación	Mediano y Largo	• Asistencia a congreso nacional e internacional y escritura de artículo original	Referencia local y regional para este tipo de patología

6. Aspectos éticos

6.1. Equipo de investigación

El equipo investigador está compuesto por el investigador principal, y tres co-investigadores. El investigador principal es Humberto José Madriñán Navia quien se desempeña como

residente de neurocirugía del programa de especialización en neurocirugía de la universidad del rosario. Los otros miembros del equipo investigador son William Cortes y Mauricio Riveros quienes son profesores del programa de neurocirugía y han sido los tutores temáticos de este proyecto. El último miembro del equipo es Ana María Pedraza, quien ha sido fundamental en la metodología, análisis de datos y discusión de este protocolo.

6.2. Categoría de la investigación

Resolución 8430 de 1993 normativa que rige investigación en salud en Colombia clasifica esta investigación sin riesgo, ya que es un estudio retrospectivo sin ningún tipo de intervención.

Como parte del estudio se revisaron las historias clínicas y se confirmó la sobrevivencia de los casos mediante la página web pública <https://www.adres.gov.co/>. No fue necesario contactar al paciente ni su familia en ningún momento para confirmar algún dato.

6.3. Población sujeta de investigación

Describir el tipo de población que se abordará; explicar si es considerada vulnerable o no y las razones; criterios de selección y garantías de no discriminación; lugar donde se llevará a cabo la investigación y número de participantes.

6.4. Proceso de obtención de consentimiento informado

La población de estudio corresponde a pacientes hospitalizados por lo que la presente investigación se ejecutó con base en la autorización de uso de información para investigación en salud definido en el consentimiento informado de hospitalización de la institución. Este documento fue verificado por los investigadores antes de incluir al sujeto en la investigación.

6.5. Uso de datos personales

Se garantizó el adecuado tratamiento de datos de los pacientes generando una base de datos anónima que no permitió la identificación de cada sujeto de estudio. Adicionalmente, en el caso de identificar en la historia clínica un riesgo vinculado con el entorno social, en el que se pudieran evidenciar anomalías, estas serán reportadas al CIMED para su respectiva gestión.

6.6. Riesgos y Beneficios

Dado el carácter retrospectivo del presente trabajo, los sujetos de investigación no obtuvieron un beneficio inmediato derivado del estudio. Sin embargo, los hallazgos de investigación pueden ser usados en el futuro para evaluar riesgo de mortalidad y definir estrategias terapéuticas individualizadas.

El presente protocolo respeta y acata las consideraciones definidas por la normatividad internacional: Declaración de Helsinki de 2013 y Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos de CIOMS 2016.

En relación con la recolección, almacenamiento, y uso de datos, los investigadores se comprometieron a tomar medidas necesarias para proteger la confidencialidad de la información. Los equipos de cómputo donde se recolectó y procesó la información se mantienen bajo custodia de la institución. Adicionalmente, la base de datos anónima no permite identificar a los sujetos. El acceso a la base es limitado a través de clave de seguridad de conocimiento exclusivo del grupo de investigación en apoyo con el CIMED. Toda la información es manejada en la oficina de neurocirugía en carpetas destinadas para el estudio en espacio destinado bajo llave con copia por el investigador y un coinvestigador (Mauricio Riveros). Las claves de acceso al computador donde se encuentra la información del estudio (base de datos, formatos digitales de recolección de datos, y los documentos de los comités técnicos y de ética) son únicas y solo administradas por el investigador principal.

Se llevaron a cabo entregas parciales desde la aprobación del protocolo hasta el producto final a la oficina de investigación de posgrados de la universidad del rosario. La información obtenida pertenece al grupo de investigación de forma permanente y su uso para estudios adicionales requiere un nuevo protocolo y de autorizaciones pertinentes.

No se llevaron a cabo modificaciones al protocolo del estudio por parte del equipo de investigación.

Los investigadores se comprometieron a mantener la confidencialidad durante la ejecución del protocolo y posterior a su finalización. Un informe final será presentado ante el comité técnico de investigaciones previo a la publicación de la investigación. Adicionalmente, los investigadores se comprometen a responder a procesos de monitoria y/o verificación de calidad de la información y procesamiento de resultados, por parte de los entes que lo requieran.

En el caso de requerir un análisis posterior con la base de datos consolidada, se elaborará un nuevo protocolo de investigación que será sometido al respectivo proceso definido por el CIMED el cual involucra la evaluación del comité técnico de investigaciones y el comité de ética de investigación de la Universidad del Rosario antes de iniciar cualquier proceso de investigación.

6.7. Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación

Todos los autores del trabajo cumplen con los criterios de autoría designados por “*International Committee of Medical Journal Editors*”. Todos los autores han sido partícipes del diseño del trabajo, adquisición de los datos, análisis de los resultados y desarrollo del manuscrito.

7. Administración del proyecto

7.1. Presupuesto

8. Resultados

Se realizó una revisión manual de la base de datos de neurocirugía del hospital universitario mayor entre enero del 2013 y diciembre del 2020 como estaba pautado en el protocolo. A partir de la selección de los posibles casos, se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados cuya patología incluía un diagnóstico posible de metástasis de fosa posterior. Entre los posibles casos seleccionados se encuentran aquellos pacientes con antecedente de cáncer que en su evolución presentaron síntomas atribuibles a la fosa posterior o síntomas atribuibles al espacio supratentorial y que por imágenes diagnósticas se documentaron posibles lesiones metastásicas en la fosa posterior. El siguiente posible caso, fueron aquellos pacientes que no tenían antecedente de cáncer, pero que sus síntomas indicaron estudios radiológicos del cerebro y cuyos hallazgos son compatibles con metástasis en el sistema nervioso central, específicamente en la fosa posterior. Aquellos pacientes en quienes se documentaron lesiones tumorales benignas como meningiomas, hemangioblastomas o schwannomas fueron descartados, al igual que aquellos pacientes con lesiones de origen infeccioso. Fueron incluidos los pacientes con confirmación histológica por cirugía de fosa posterior, pacientes con historia de cáncer con lesiones en fosa posterior altamente sospechosas de metástasis independiente si recibieron o no cirugía, y aquellos pacientes sin historia de cáncer pero que, por su historia clínica y los hallazgos de las imágenes diagnósticas, se sospechó enfermedad metastásica como primera posibilidad y fueron tratados como tal.

Un total de 54 pacientes fueron seleccionados (Tabla 1). Los sujetos de estudio tuvieron entre 19 y 89 años (Mediana: 65,5 años; Rango intercuartílico [RIQ]: 60-73) y 35 de ellos fueron mujeres (64,8%). Un total de 39 pacientes (72,2%) tenían antecedente de cáncer y los tumores más frecuentes en la población de estudio fueron carcinoma de seno, colon y ginecológico, en un 22,2% (n=12), 14,8% (n=8) y 13% (n=7), respectivamente. Cabe resaltar que el 24,1% de pacientes (n=13) no tenían tumor primario conocido al momento del diagnóstico de la metástasis de la fosa posterior (Tabla 2).

Tabla 1. Características generales		
Población	n	%
Total	54	100
Femenino	35	64,8
Masculino	19	35,2
Antecedente de cáncer		
No	15	27,8
Si	39	72,2
Historia de metástasis en sistema nervioso central		
No	47	87,04
Si	7	12,96
Cirugía de fosa posterior		
No	27	50,0
Si	27	50,0
Hidrocefalia obstructiva		
No	35	64,81
Si	19	35,19
Metástasis de fosa posterior		
Metacrónica	37	68,5
Sincrónica	17	31,5
¿Hay metástasis extracraneales nuevas?		
No	33	61,1
Si	21	38,9
Escala de Karnofsky		
< 70	22	40,74
≥ 70	32	59,26
Seguimiento	Mediana	RIQ
Desde diagnóstico metástasis de fosa posterior (meses)	2,1	0,73 – 5,68
Sobrevida		

Desde diagnóstico del cáncer (meses)	30,7	15 – 60,52
Desde diagnóstico metástasis de fosa posterior (meses)	2,9	1,0 – 11,06

Tabla 2. Historia de cáncer		
Origen de tumor primario	n	%
No conocido	13	24,1
Carcinoma de pulmón	4	7,4
Carcinoma de seno	12	22,2
Carcinoma de células renales	1	1,9
Carcinoma de colon	8	14,8
Carcinoma de tiroides	1	1,9
Melanoma	2	3,7
Carcinoma de ovario	2	3,7
Ginecológico no ovario	7	13,0
Otros	4	7,4
Historia de metástasis en sistema nervioso central	n	%
No	47	87,04
Si	7	12,96
Tipo de tratamiento recibido	n	%
No ha recibido tratamiento	14	25,93
Cirugía únicamente	5	9,26
Cirugía y quimioterapia	5	9,26
Cirugía, quimioterapia y radioterapia	15	27,78

Biopsia y quimioterapia	4	7,41
Biopsia, quimioterapia y radioterapia	1	1,85
Quimioterapia únicamente	2	3,7
Quimioterapia y radioterapia	3	5,56
Cirugía y quimioterapia	5	9,26

El síntoma de presentación más frecuente que presentaron los pacientes fue cefalea (75,9%, n=41), seguido de síndrome cerebeloso (68,5%, n=37). En 20 pacientes se presentaban signos o síntomas de hidrocefalia (37,04%). Solo dos pacientes (3,7%) fueron asintomáticos, 16 casos tuvieron un único síntoma (29,6%) y los restantes 36 casos tuvieron dos o más síntomas (66,7%). La frecuencia de presentación de cada síntoma se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Signos y síntomas		
Motivo principal del diagnóstico de la metástasis de fosa posterior	n	%
Estudio sistémico del cáncer conocido	2	3,7
Déficit neurológico no relacionado con la fosa posterior	12	22,22
Déficit neurológico relacionado con la fosa posterior	18	33,33
Cefalea únicamente	7	12,96
Cefalea y déficit neurológico no relacionado a la fosa posterior	1	1,85
Cefalea y déficit neurológico relacionado a la fosa posterior	5	9,26
Epilepsia	5	9,26
Síntomas y signos		
Cefalea	41	75,9%
Vómito	15	27,8%
Vértigo	13	24,1%
Síndrome cerebeloso (dismetría, disdiadococinesia, ataxia troncular, apendicular, inestabilidad de la marcha)	37	68,5%

Síndrome de nervios craneales	2	3,7%
Síndrome motor	5	9,3%
Presencia de signos o síntomas de hidrocefalia		
No	34	62,96
Si	20	37,04
Escala de coma de Glasgow		
3-8	1	1,85
9-12	4	7,41
13-14	16	29,63
15	33	61,11

En el momento del diagnóstico de metástasis de fosa posterior, 14 pacientes no habían recibido tratamiento para su tumor conocido, y la modalidad terapéutica más frecuentemente empleada fue la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia en 15 pacientes (27,78%) (Tabla 2). En 37 (68,5%) pacientes la lesión de fosa posterior se presentó de forma metacrónica, mientras que en 17 (31,5%) se presentó de forma sincrónica. En 21 pacientes (38,9%) se presentaron metástasis extracraneales nuevas y 29 pacientes (53,7%) tuvieron metástasis supratentoriales (Tabla 4).

Respecto a las características de las metástasis de fosa posterior, en 46 pacientes la lesión predominante fue localizada en el hemisferio cerebeloso, mientras que en 8 fue en el vermis (86,2 vs 14,8%). En 36 pacientes, solo había una lesión, en 13 pacientes había entre dos y tres lesiones, y en 5 pacientes, hubo más de 3 lesiones (66,7, vs 24,1 vs 9,2) (Tabla 4). En 39 pacientes se lograron medir las dimensiones de la lesión de la fosa posterior y (V_{tumor}) y el edema registrado en el T2/FLAIR (Vedema) (Tabla 5). El cálculo volumétrico de V_{tumor} y Vedema con base en la fórmula matemática de $(A \times B \times C) \div 2$, donde A, B y C fueron los diámetros mayores de la lesión en cada corte de la resonancia magnética en las secuencias de T1 con contraste (V_{tumor}) y T2/FLAIR (Vedema). Se realizó el cálculo de la relación Vedema/ V_{tumor} y se describió su distribución en 4 grupos. Grupo 1, Vedema/ $V_{\text{tumor}} \leq 1$ [4 pacientes (7,4%)], grupo 2 Vedema/ $V_{\text{tumor}} > 1 \leq 2$ [10 pacientes (18,5%)], grupo 3

Vedema/Vtumor $> 2 \leq 5$ [17 pacientes (31,4%)] y grupo 4 Vedema/Vtumor > 5 [8 pacientes (14,8%)].

Tabla 4. Características de la metástasis de fosa posterior		
Metástasis de fosa posterior sincrónica y metacrónica	n	%
Metacrónica	37	68,5
Sincrónica	17	31,5
¿Hay metástasis extracraneales nuevas?		
No	33	61,1
Si	21	38,9
¿Existen metástasis supratentoriales?		
No	25	46,3
Si	29	53,7
Localización de metástasis supratentorial predominante		
Frontal	16	29,6
Temporal	4	7,4
Temporoinsular	1	1,9
Parietal	2	3,7
Occipital	3	5,6
Número de metástasis supratentoriales		
Ninguna	24	44,4
Una	8	14,8
Entre dos y tres	8	14,8
Más de tres	14	25,9
Localización de metástasis de fosa posterior predominante		
Hemisferio cerebeloso	46	85,2
Vermis	8	14,8
Número de metástasis infratentoriales		

Una	36	66,67
Entre dos y tres	13	24,07
Más de tres	5	9,26
Hidrocefalia obstructiva		
No	35	64,81
Si	19	35,19

Tabla 5. Vedema/Vtumor	n	%
≤ 1	4	7,41
$> 1 \leq 2$	10	18,52
$> 2 \leq 5$	17	31,48
> 5	8	14,81

En cuanto al tratamiento (Tabla 6), 12 pacientes requirieron tratamiento quirúrgico urgente (22,2%) por la metástasis de fosa posterior. En 8 de ellos, la causa fue por hidrocefalia obstructiva (14,8%), y en los 4 restantes por el efecto de masa sobre el tallo cerebral asociado a la hidrocefalia obstructiva (7,4%). En 6 pacientes del subgrupo que recibieron cirugía de urgencia (11,1%), se realizó resección de la lesión, y en 8 pacientes, se realizó derivación ventricular externa (14,8%). De estos últimos, solo 2 recibieron derivación ventricular externa (3,7%) únicamente como procedimiento quirúrgico de urgencia. De los 12 casos, 4 pacientes recibieron derivación ventriculoperitoneal (7,4%). En ningún paciente se realizó tercer ventriculocisternostomía endoscópica como procedimiento de urgencia. Por otro lado, 15 pacientes (27,8%) recibieron procedimiento quirúrgico programado. Un total de 11 pacientes (22,37%) fueron llevados a resección de la lesión de fosa posterior, 2 de ellos recibieron tercer ventriculocisternostomía endoscópica (3,7%) al igual que 2 de ellos recibieron derivación ventriculoperitoneal (3,7%).

Tabla 6. Tratamiento quirúrgico de la fosa posterior

Cirugía de urgencia de fosa posterior	n	%
No	42	77,78
Si	12	22,22
Motivo de intervención quirúrgica de urgencia		
No hubo cirugía de urgencia	42	77,78
Hidrocefalia obstructiva	8	14,81
Efecto de masa e hidrocefalia obstructiva	4	7,41
Detalles del procedimiento quirúrgico de urgencia		
No se realizó procedimiento	42	77,8
Derivación ventricular externa	2	13,7
Resección de la lesión y derivación ventricular externa	6	11,1
Derivación ventriculoperitoneal	4	7,4
Detalles del procedimiento quirúrgico programado		
No hubo cirugía programada	39	72,2
Derivación ventriculoperitoneal	2	3,7
Tercer ventriculocisternostomía endoscópica	2	3,7
Resección de la lesión	11	22,37
¿Se realizó cirugía supratentorial para resección tumoral?		
No	47	87,04
Si	7	12,96

Tabla 7. Tratamiento complementario	n	%
Ninguno	33	61,11
No conocido	3	5,56
Quimioterapia	1	1,85

Quimioterapia y radioterapia holoencefálica	7	12,96
Radiocirugía	2	3,7
Radiocirugía y radioterapia holoencefálica	1	1,85
Radioterapia holoencefálica	7	12,96

En la tabla 7 se describe la distribución de tratamiento complementario recibido posterior al diagnóstico de la metástasis de fosa posterior. Entre el grupo de estudio, la situación más frecuente fue no recibir tratamiento y entre los que recibieron tratamiento, la modalidad más frecuente fue radioterapia holoencefálica.

La escala de Karnofsky (KPS) fue extraída de la evaluación de la revisión de las historias clínicas de los sujetos de estudio en el momento de la valoración inicial por los servicios de neurocirugía, oncología o medicina del dolor y cuidado paliativo. Tres pacientes tenían un KPS > 90 puntos (5,55%), 18 y 11 tenían un KPS de 80 (33,33%) y 70 puntos (20,37%), respectivamente. Un total de 22 pacientes tenían un KPS < 70 puntos (40,74%). En cuanto al estado de conciencia al momento de la primera valoración neurológica por el equipo de neurocirugía, 33 pacientes estaban en estado de alerta (61,11%), 16 pacientes en somnolencia (29,63%), 4 en estupor (7,41%) y 1 en coma (1,85%).

Durante el tiempo de seguimiento, 33 pacientes no recibieron tratamiento complementario posterior al diagnóstico de metástasis de fosa posterior (61,11%). 7 pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia holoencefálica (12,96%) al igual que solo radioterapia holoencefálica (12,96%).

Uno de los principales objetivos del presente estudio fue la descripción de las escalas pronósticas en este grupo de pacientes. De acuerdo con esto, el RPA se distribuyó de la siguiente forma:

- Grupo I: 12 pacientes (22,22%)
- Grupo II: 20 pacientes (37,04%)
- Grupo III: 22 pacientes (40,74%)

Igualmente, el GPA se distribuyó de la siguiente forma:

- 0 y 1,0 puntos: 16 pacientes (29,62%)
- 1,5 y 2,5 puntos: 33 pacientes (61,11%)
- 3,0 puntos: 4 pacientes (7,40%)
- 3,5 y 4,0 puntos: 1 paciente (1,85%)

La mediana de sobrevida desde el diagnóstico de metástasis de fosa posterior en semanas y en meses cumplidas fue 13,78 (RIQ 5,71 – 52,14) y 3,17 (RIQ 1,31 – 12,00), respectivamente (Tablas 8 y 9). La mediana de sobrevida desde el diagnóstico de cáncer fue 133 semanas (RIQ 67,25 – 260,0) y 30,70 meses (RIQ 15 – 60,52). La sobrevida posterior al diagnóstico de metástasis de fosa posterior en pacientes con KPS < 70 puntos (Mediana 2,70, RIQ 1,08 – 4,16). La sobrevida posterior al diagnóstico de metástasis de fosa posterior en pacientes con KPS ≥ 70 puntos (Mediana 3,00, RIQ 1,00 – 15,18). Se destaca la diferencia entre la mediana de sobrevida entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento complementario posterior al diagnóstico de fosa posterior vs aquellos que no. La mediana del tiempo de seguimiento posterior a la metástasis de fosa posterior en fue 9 semanas (RIQ 3,14 – 24,35) y 2,1 meses (RIQ 0,73 – 5,68). En el seguimiento, al primer año del diagnóstico de metástasis de fosa posterior, el 25,9% de los pacientes (IC-95%: 15,8-39,5). La tasa de incidencia de fallecimientos fue de 14,4 por persona mes.

Tabla 8. Distribución por RPA y GPA		
RPA	n	%
Clase I	12	22,22
Clase II	20	37,04
Clase III	22	40,74
GPA		
0 – 1,0	16	29,62
1,5 – 2,5	33	61,11
3,0	4	7,40
3,5 – 4,0	1	1,85
Supervivencia total RPA	> 1 año	≤ 1 año

Clase I	6	7
Clase II	5	14
Clase III	3	19
Total	14	40
Supervivencia total GPA	> 1 año	≤ 1 año
0 – 1,0	3	14
1,5 – 2,5	9	24
3,0 – 4,0	2	2
Total	14	40

Tabla 9. Sobrevida por subgrupos (meses)		
Sobrevida	Mediana	RIQ
Desde diagnóstico del cáncer	30,7	15 – 60,52
Desde diagnóstico metástasis de fosa posterior	3,17	1,31 – 12,00
Cirugía de fosa posterior		
Si	3	1,0 – 13,0
No	3	1,0 – 4,0
Tipo de tumor primario		
Pulmón	12,62	2,43 – 24,57
Seno	4,08	1,98 – 8,83
Colon	2,50	0,75 – 8,00
Ginecológico no ovario	7,00	2,25 – 14,68
Metástasis sincrónica vs. metacrónica		
Sincrónico	2	1,0 – 3,0
Metacrónico	3,23	1,23 – 15,95
Tratamiento complementario		
No	1	0,37 – 3,20
Si	14	3,88 – 18,35

Seguimiento	Mediana	RIQ
Desde diagnóstico metástasis de fosa posterior	2,1	0,73 – 5,68

Se realizó un análisis y comparación de sensibilidad, especificidad y rendimiento para estimación de probabilidad de mortalidad medida a través de las escalas RPA y GPA. En las tablas 10 y 11 se describe la sobrevida al año del diagnóstico clasificado por grupos de RPA y GPA. La sensibilidad para predecir la mortalidad al primer año después del diagnóstico de metástasis de fosa posterior del RPA clase III fue del 82,9% (IC 70,7% - 94,3%), la especificidad del RPA clase III fue del 42,9% (IC 16,9% - 68,8%). La eficiencia de la prueba fue del 72,2% (IC 60,3 – 84,2%). La sensibilidad para predecir la mortalidad al primer año después del diagnóstico de metástasis de fosa posterior, del GPA de 1,5 a 4 fue 65,0% (IC 50,2% - 79,8%), su especificidad fue del 21,4% (IC 0% - 42,9%) y la eficiencia de la prueba fue del 53,7% (IC 40,4 – 67,0%).

Tabla 10. Sensibilidad, especificidad y eficiencia RPA				
			IC-95%	
RPA I-II vs. III	Sensibilidad	82,5%	70,7%	94,3%
	Especificidad	42,9%	16,9%	68,8%
	Eficiencia de la prueba	72,2%	60,3%	84,2%
RPA I vs. II-III	Sensibilidad	47,5%	32,0%	63,0%
	Especificidad	78,6%	57,1%	100,0%
	Eficiencia de la prueba	55,6%	42,3%	68,8%

Tabla 11. Sensibilidad, especificidad y eficiencia GPA				
			IC-95%	
GPA 0- 2,5 vs. 3- 4	Sensibilidad	5,0%	9%	11,8%
	Especificidad	85,7%	67,4%	104,0%
	Eficiencia de la prueba	25,9%	14,2%	37,6%
	Sensibilidad	65,0%	50,2%	79,8%

GPA 0-1 vs. 1,5-4	Especificidad	21,4%	0%	42,9%
	Eficiencia de la prueba	53,7%	40,4%	67,0%

En la figura 1 se observa la estimación de supervivencia global desde el diagnóstico de la metástasis de fosa posterior. En la figura 2 se observa la estimación de supervivencia al primer año de diagnóstico de metástasis de fosa posterior entre los grupos RPA I y III, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), al igual que entre RPA grupos I y II ($p < 0,05$). En la figura 3 se observa la estimación de supervivencia al primer año de diagnóstico de metástasis de fosa posterior entre los grupos GPA 0 y 1, 1,5 – 2,5 y 3,0 – 4,0, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes clasificados en GPA 0,0 – 1,0 y 1,5 – 2,5 ($p > 0,05$) al igual que entre los grupos GPA 0,0 – 1,0 y 3,0 – 4,0 ($p > 0,05$). En la figura 4 se observa estimación de supervivencia al primer año de diagnóstico de metástasis de fosa posterior categorizado por KPS ≥ 70 y < 70 puntos ($p > 0,05$).

Figura 1. Estimación de supervivencia global

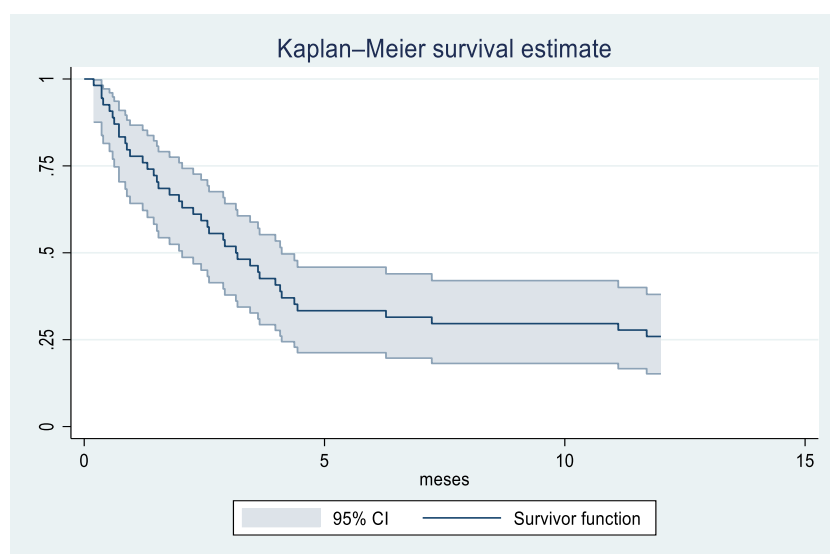
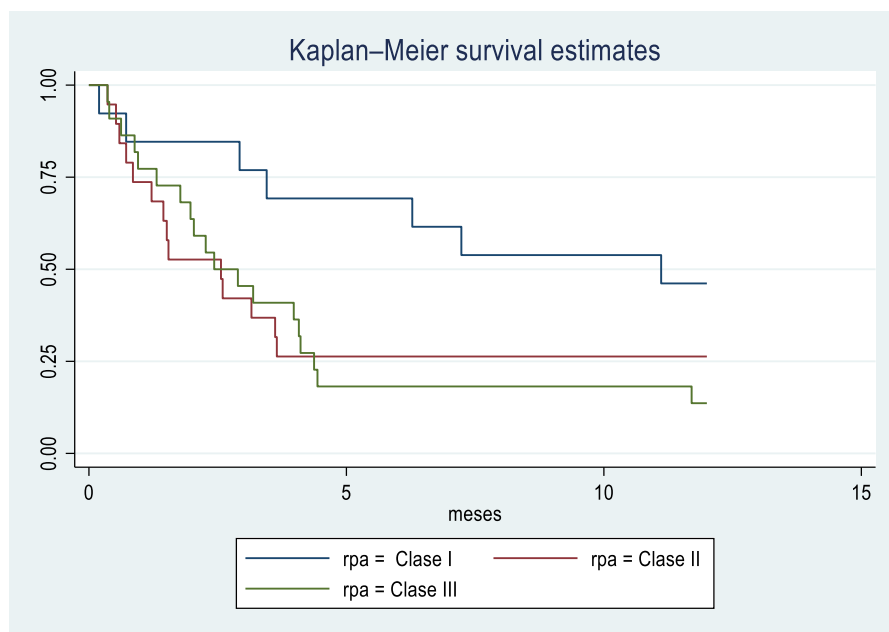


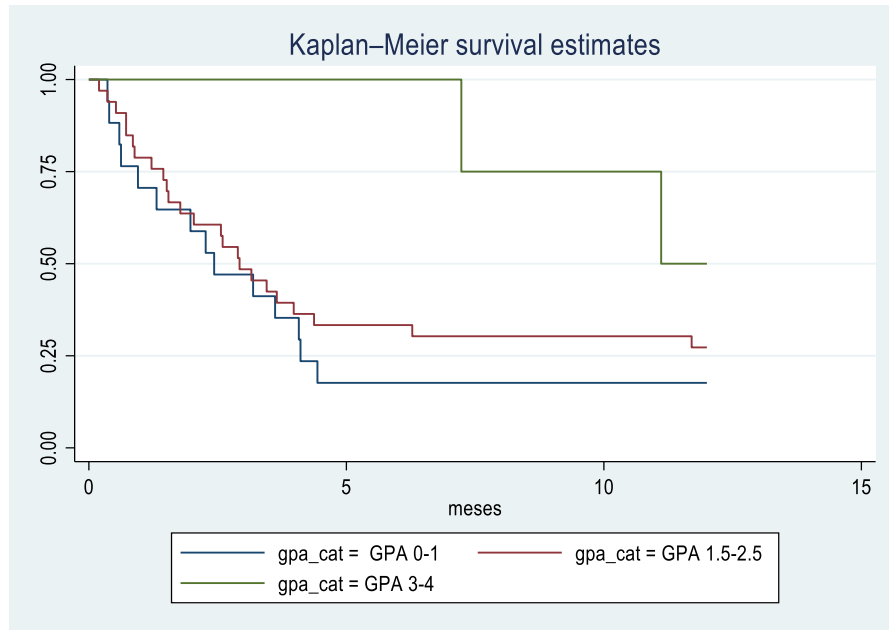
Figura 2. Estimación de supervivencia por grupo de RPA



RPA Clase I vs III, $p < 0,05$

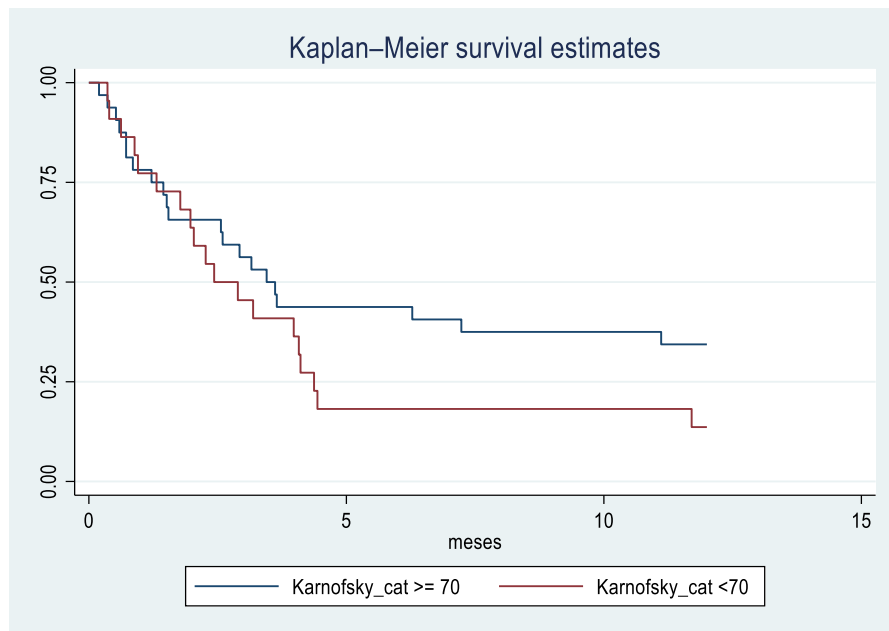
RPA Clase I vs II, $p < 0,05$

Figura 3. Estimación de supervivencia por grupo de GPA



GPA 0 – 1 vs GPA 3 – 4, $p > 0,05$

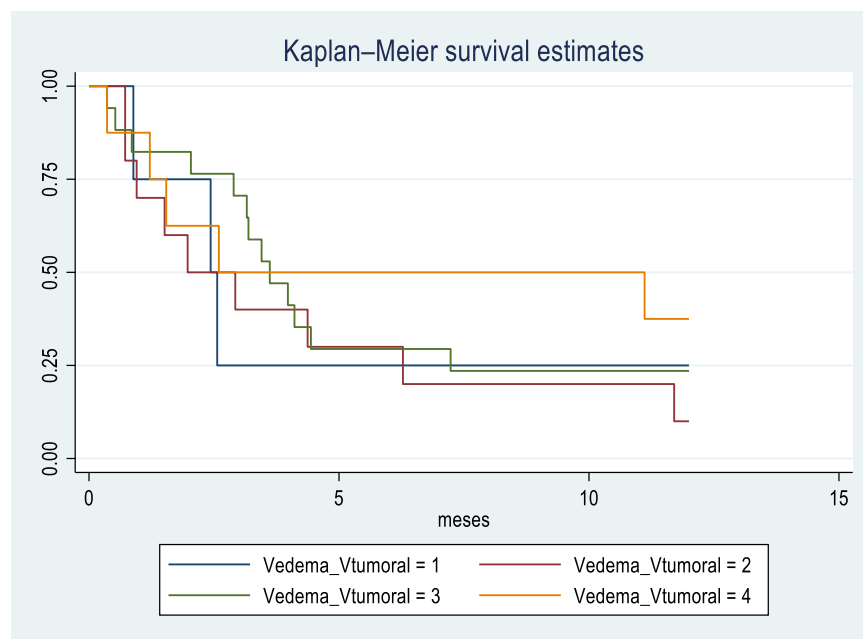
Figura 4. Estimación de supervivencia por KPS



KPS < 70 vs KPS ≥ 70 , $p > 0,05$

Se realizó una estimación de supervivencia clasificando los pacientes en grupos según la relación Vedema/Vtumor (Figura 4) sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

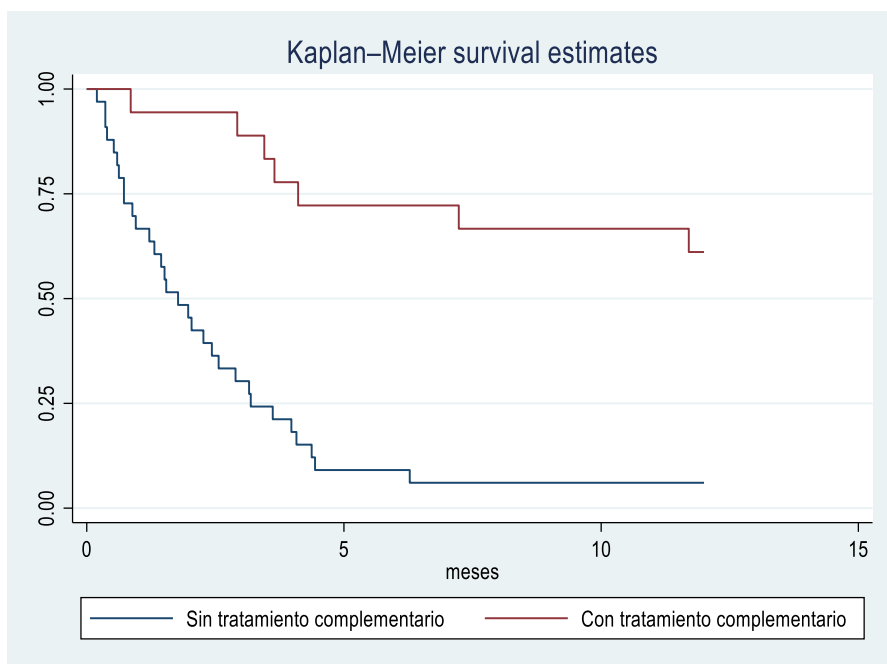
Figura 5. Estimación de supervivencia por grupo de relación Vedema/Vtumor



Vedema/Vtumor 1 vs Vedema/Vtumor 4, $p > 0,05$

Por último, se ilustra en la figura número 6 la estimación de sobrevida por Kaplan – Meier por grupo de tratamiento posterior al diagnóstico de metástasis de fosa posterior. Por el número de pacientes por grupo se agruparon los pacientes entre aquellos que no recibieron ($n = 33$) y los que sí recibieron ($n = 18$). En la prueba de log-rank se demostró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Figura 6. Estimación de supervivencia por grupo de tratamiento complementario posterior al diagnóstico de metástasis de fosa posterior



Sin tratamiento vs con tratamiento complementario, $p < 0,05$

Finalmente se realizaron análisis bivariados con variables cualitativas (Tabla 12) cuantitativas (Tabla 13) para identificar aquellos factores pronósticos de mortalidad al primer año del diagnóstico de metástasis en fosa posterior. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes con historia de metástasis en el sistema nervioso central, antecedente de cáncer conocido. El KPS menor de 70 puntos no tuvo diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 12. Análisis bivariado							
	Total (n:54)		Vivo > 1 año (n: 14)		Falleció ≤ 1 año o antes (n:40)		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Hubo cirugía de fosa posterior							
No	27	50,0%	5	35,1%	22	55,0%	0.214
Si	27	50,0%	9	64,3%	18	45,0%	
Hubo cirugía supratentorial							
No	47	87.0%	13	92.9%	34	63.0%	0.451
Si	7	13.0%	1	7.1%	6	15.0%	
Género							
Femenino	35	64.8%	8	57.1%	27	50.0%	0.485
Masculino	19	35.2%	6	42.9%	13	32.5%	
Historia de metástasis en SNC							

No	32	59,26 %	11	78,57%	21	52,5%	0,088
Si	22	40,74 %	3	21,43%	19	47,5%	
RPA							
Clase I	13	24.1%	6	42.9%	7	13.0%	0.105
Clase II	19	35.2%	5	35.7%	14	35.0%	
Clase III	22	40.7%	3	21.4%	19	47.5%	
RPA							
RPA I	13	24,07 %	6	42,86%	7	17,5%	0,056
RPA II o III	41	75,93 %	8	57,14%	33	82,5%	
GPA							
GPA 0-1	17	31.5%	3	21.4%	14	25.9%	0.398
GPA 1.5-2.5	33	61.1%	9	64.3%	24	60.0%	
GPA 3-4	4	7.4%	2	14.3%	2	5.0%	
Escala de coma de Glasgow							
Coma	1	1.9%	0	0.0%	1	1.9%	0.163
Estuporoso	4	7.4%	0	0.0%	4	10.0%	
Somnoliento	16	29.6%	2	14.3%	14	35.0%	
Alerta	33	61.1%	12	85.7%	21	52.5%	

Finalmente se realizó un análisis por regresión de Cox incluyendo las variables de edad, metástasis extracraneales, escala de coma de glasgow y KPS. En el primer modelo (Tabla 14) se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable categorizada edad ≥ 70 años [HR 2,57 (IC-95% 1,26 – 5,53, p= 0,009], presencia de metástasis extracraneales [HR 2,93 (IC-95% 1,48– 5,82, p= 0,002]. Se realizó un segundo modelo donde

Tabla 13. Análisis bivariado							
	Total (n:54)	Vivo al año (n: 14)			Falleció al año o antes (n:40)		
	Media	Desv. Estándar	Media	Ds	Media	Ds	valor p
Edad del paciente al ingreso	64.1	13.4	62.1	7.0	64.8	15.0	0.509
KPS	65.2	17.7	72.1	10.5	62.8	19.1	0.087

se incluyó la relación Vedema/Vtumor donde no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 15).

Modelos multivariados

Tabla 14. Regresión de Cox – Primer modelo				
	n	HR	IC-95%	P
Edad				

<65	24	1			
>=65	30	2,11	1,06	4,20	0,034
Hay metástasis extracraneales nuevas					
No	33				
Si	21	1,96	1,03	3,72	0,04
KPS					
>=70	32	1			
<70	22	1,19	0,62	2,27	0,603

Tabla 15. Regresión de Cox – Segundo modelo					
	n	HR	IC-95%		p
Edad					
<65	24	1			
>=65	30	2,50	1,20	5,22	0,015
Hay metástasis extracraneales nuevas					
No	33	1			
Si	21	2,35	1,17	4,72	0,016
KPS					
>=70	32	1			
<=70	22	1,00	0,98	1,02	0,944
Vedema/Vtumor					
≤ 1	4	0,74	0,20	2,73	0,651
> 1 ≤ 2	10	1,89	0,76	4,70	0,172
> 2 ≤ 5	17	1			
> 5	8	0,65	0,22	1,90	0,430
Sin información	15	0,93	0,40	2,17	0,863

9. Discusión

Las metástasis de fosa posterior son lesiones que requieren una valoración por un equipo multidisciplinario que priorice y organice de forma individual la conducta terapéutica. En nuestro medio, el neurocirujano debe, según la historia clínica, los hallazgos imagenológicos y parámetros sociales del paciente, planear un esquema de tratamiento. Infortunadamente, existen múltiples dificultades para definir la mejor opción terapéutica. En el caso de hidrocefalia, con efecto de masa y deterioro de la conciencia, la necesidad de la derivación ventricular determina la conducta terapéutica inicial tal y como es recomendado por la Sociedad Francesa de Neurocirugía (5). El grupo investigador en este trabajo describió y analizó en una cohorte de pacientes, aquellos factores pronósticos de mortalidad a un año desde el diagnóstico de metástasis de fosa posterior. Se usaron escalas ya conocidas, pero no usadas en pacientes con estas características y se realizaron test de sensibilidad y especificidad, análisis bivariados y regresión de Cox para identificar aquellos factores determinantes. A partir de una base de datos del servicio de neurocirugía de un hospital Bogotá se permitió recolectar la información de 54 pacientes durante un periodo de 8 años (2013 – 2020). Hasta el momento, y según el conocimiento del grupo investigador, no existe un trabajo de estas características en nuestra región. En nuestros datos podemos describir que los pacientes con metástasis de fosa posterior tienen pobre pronóstico con una mediana de supervivencia de 2,9 meses. Los factores asociados con mayor riesgo de mortalidad al primer año de vida son la edad ≥ 65 años [HR 2,11 (IC95% 1,06 – 4,20)] y la presencia de nuevas metástasis extracraneales [HR 1,96 (IC95% 1,03 – 3,72)]. En nuestra cohorte la categorización de la escala de funcionalidad de Karnofsky (< 70 puntos y ≥ 70 puntos) no fue un factor pronóstico de mortalidad al primer año, así como tampoco la necesidad de cirugía programada o urgente de fosa posterior, la cronología de la presentación de la metástasis (sincrónica y metacrónica), el número de metástasis de fosa posterior, ni la relación del volumen del edema tumoral frente al volumen del tumor (Vedema/Vtumor).

Las escalas de RPA y GPA creadas a entre la última década de los 90 y la primera de los 2000 fueron desarrolladas a partir de modelos estadísticos con base en amplias cohortes de

pacientes logrando identificar factores pronósticos en común como la edad, la escala de funcionalidad de Karnofsky y la presencia de metástasis extracraneales (7, 10). La variable de control de la enfermedad primaria fue considerada difícil de decretar por lo que no fue incluida en el GPA. La mediana de sobrevida en meses en nuestra cohorte con base en el RPA por grupos I, II y III fue de 6,37 (RIQ 2,48 – 12,15), 2,0 (RIQ 0,68 – 15,95) y 2,7 (0,83 – 4,03), respectivamente. Nuestro modelo estadístico documentó diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los grupos I vs II o III, sin diferencia entre los grupos II o III. Por su parte, la mediana de sobrevida en meses con base en el GPA según el puntaje entre 0 – 1,0, 1,5 - 2,5, y 3,0 - 4,0 fue de 2,38 (RIQ 0,83 – 4,03), 2,0 (RIQ 2,93 – 8,68) y 13,0 (11,27 – 16,20), respectivamente. Nuestro modelo estadístico no documentó diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes agrupados entre 0 – 1,0 y 3,0 - 4,0, posiblemente por el bajo número de pacientes clasificados entre 3,0 – 4,0 (n=4). Es llamativo, como el GPA no tuvo la diferencia esperada como ha sido reportado en la literatura (30). Como se comentó previamente, la edad y la presencia de metástasis extracraneales fueron factores de riesgo identificados para mortalidad al primer año desde el diagnóstico de metástasis de fosa posterior, sin embargo, la categorización de la escala de funcionalidad de Karnofsky no lo fue.

La escala de funcionalidad de Karnofsky fue desarrollada para evaluar la funcionalidad del paciente en sus actividades diarias y es usada ampliamente como estándar para agrupar los pacientes según las habilidades que mantienen o han perdido en medio de un proceso de salud y enfermedad (31-33). En nuestro estudio 32 pacientes tuvieron un KPS ≥ 70 puntos mientras que en los restantes 22 pacientes el KPS fue < 70 puntos. Un total de 29 pacientes tuvieron un KPS entre 70 y 80 puntos. Es posible que la pequeña población y la distribución alta entre un KPS de 70 y 80 puntos, determinara la incapacidad del KPS < 70 puntos para ser considerado como factor pronóstico de mortalidad al primer año desde el diagnóstico de metástasis de fosa posterior. Adicionalmente, una de las debilidades del estudio fue la forma retrospectiva en la que se obtuvo el KPS, el cual es sujeto de variaciones según la interpretación del profesional que lo determina en el momento de la valoración del paciente, o que en aquellos casos donde no fue determinado explícitamente en la historia clínica, fue

extraído a partir de los relatos de la funcionalidad consignados durante entrevistas realizadas con los familiares. Así mismo, la cuantificación de la escala puede verse modificada por factores externos a la metástasis de la fosa posterior, al efecto terapéutico de esteroides, antiepilépticos o corrección de trastornos metabólicos, o también puede ser debatible atribuir un cambio en la funcionalidad en un corto plazo de tiempo a una lesión en la fosa posterior (31).

Uno de los objetivos del estudio fue calcular la sensibilidad y especificidad de las escalas RPA y GPA para predecir mortalidad al final del primer año del diagnóstico de metástasis de fosa posterior y comparar la eficacia de cada una de ellas. La sensibilidad de la mortalidad a un año entre aquellos pacientes que tuvieron RPA III fue del 82,5 % (IC95% 70,7 – 94,3) y la especificidad fue del 42,9% (IC95% 16,9 – 68,6). Esto quiere decir que el 82,5% de los pacientes que fallecieron al primer año del diagnóstico de metástasis de fosa posterior fueron clasificados como RPA Grupo III. Por su parte, el 42,9% de los pacientes vivos al primer año, tuvieron un RPA clase I o II, lo que significa que aún existe una alta proporción de falsos positivos al considerar la prueba diagnóstica. La eficacia de la prueba (RPA III vs I y II) fue del 72,2% (IC95% 42,3 – 68,8). El GPA fue analizado de manera similar y se concluye que al comparar los pacientes con GPA 1,5 – 4,0 frente a 0,0 - 1,0, el 65% de los pacientes que fallecieron al primer año tenían un GPA $\geq 1,5$ y el 21,4% de los pacientes vivos al primer año tenían un GPA $\geq 1,5$. Por tal motivo, se resalta que según estos datos, el GPA $\geq 1,5$ aún mantiene una alta proporción de falsos negativos y una muy alta proporción de falsos positivos. La eficacia de la prueba fue del 53,7%. Según los datos 4 de cada 5 pacientes que fallecieron al primer año de vida tenían un RPA clase III, sin embargo, ser clasificado como RPA clase III no fue suficiente para predecir mortalidad al primer año de vida. Vale la pena aclarar que el único factor que define la clasificación de un paciente en RPA clase III fue el KPS < 70 y que, por lo ya comentado, es posible que la forma como se cuantificó el KPS fue ineficiente y esto haya afectado los valores de la sensibilidad y especificidad.

A pesar del esfuerzo realizado y los resultados obtenidos, los autores deben mencionar que el tamaño de la población no fue alcanzado según el tamaño muestral calculado. Esto acarrea

que la distribución por grupos de RPA y principalmente en el GPA puede no haber alcanzado el poder estadístico suficiente para demostrar diferencias entre los grupos. Adicionalmente, cabe mencionar que las modificaciones y especificaciones realizadas en la escala del GPA, pueden traer diferencias que no fueron documentadas por los datos de este estudio y cuyos resultados no pueden ser correlacionados con los de este estudio . Por otra parte, la característica retrospectiva del estudio conlleva a sesgo de selección y a dificultades en la obtención de los datos de la historia clínica (KPS) y cuyo resultado puede tener impacto en la exactitud y categorización de diferentes variables que pueden generar dificultades en la variabilidad y la interpretación de los resultados. A pesar de que el seguimiento global fue aceptable [30,7 meses (RIQ 15,0 – 60,5)], el seguimiento después del diagnóstico de la metástasis de fosa posterior fue corto [2,9 meses (RIQ 1,0 – 11,06)]. Finalmente, la cuantificación del volumen del edema y el volumen tumoral por la fórmula de $(A \times B \times C) \div 2$ puede tener inexactitud para medir la forma irregular del tumor o del edema. En otros casos, no fue posible realizar la medición por ausencia de una lesión metastásica predominante, o la ausencia de edema. El tamaño de la población pudo haber afectado el poder estadístico de la prueba para encontrar diferencias entre los diferentes grupos en la relación Vedema/Vtumor.

10. Conclusión

Los pacientes mayores de 65 año tienen menor mediana de sobrevida que aquellos menores, pero los pacientes con KPS menor de 70 o Vedema/Vtumor > de 1 no tienen menor sobrevida que aquellos con KPS ≥ 70 puntos o Vedema/Vtumor ≤ 1 .

11. Referencias

1. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012;30(4):419-25.

2. Sunderland GJ, Jenkinson MD, Zakaria R. Surgical management of posterior fossa metastases. *J Neurooncol.* 2016;130(3):535-42.
3. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(1):1-8.
4. Grossman R, Ram Z. Posterior Fossa Intra-Axial Tumors in Adults. *World Neurosurg.* 2016;88:140-5.
5. Roux A, Botella C, Still M, Zanella M, Dhermain F, Metellus P, et al. Posterior Fossa Metastasis-Associated Obstructive Hydrocephalus in Adult Patients: Literature Review and Practical Considerations from the Neuro-Oncology Club of the French Society of Neurosurgery. *World Neurosurg.* 2018;117:271-9.
6. Kanner AA, Suh JH, Siomin VE, Lee SY, Barnett GH, Vogelbaum MA. Posterior fossa metastases: aggressive treatment improves survival. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;81(1-4):18-23.
7. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
8. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1001-6.
9. Nieder C, Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schnabel K. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(2):297-302.
10. Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, et al. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg.* 2008;109 Suppl:87-9.
11. Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer.* 2009;101(11):1919-24.
12. Lu-Emerson C, Eichler AF. Brain metastases. *Continuum (Minneap Minn).* 2012;18(2):295-311.
13. Thiagarajan A, Yamada Y. Radiobiology and radiotherapy of brain metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2017;34(6-7):411-9.
14. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol.* 2009;92(3):275-82.
15. Wilhelm I, Molnár J, Fazakas C, Haskó J, Krizbai IA. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases. *Int J Mol Sci.* 2013;14(1):1383-411.
16. Pruitt AA. Epidemiology, Treatment, and Complications of Central Nervous System Metastases. *Continuum (Minneap Minn).* 2017;23(6, Neuro-oncology):1580-600.
17. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3475-84.
18. Lee SH, Kong DS, Seol HJ, Nam DH, Lee JI. Ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus caused by central nervous system metastasis. *J Neurooncol.* 2011;104(2):545-51.
19. Schödel P, Jünger ST, Wittersheim M, Reinhardt HC, Schmidt NO, Goldbrunner R, et al. Surgical resection of symptomatic brain metastases improves the clinical status and facilitates further treatment. *Cancer Med.* 2020;9(20):7503-10.
20. Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):8.
21. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, et al. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1069-77.

22. Cure GC, Aristizabal G, Aristizabal J, Roa CL, Alvarado H. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. *Acta Neurol Colomb*. 2011;27(2).
23. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5.
24. Sul J, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Brain metastases*: Springer; 2007. p. 1-21.
25. Svokos KA, Salhia B, Toms SA. Molecular biology of brain metastasis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):9519-30.
26. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1155-61.
27. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruíz S, Vanderlinden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):218-24.
28. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):510-4.
29. Calluaud G, Terrier LM, Mathon B, Destrieux C, Velut S, François P, et al. Peritumoral Edema/Tumor Volume Ratio: A Strong Survival Predictor for Posterior Fossa Metastases. *Neurosurgery*. 2019;85(1):117-25.
30. 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.
31. Rasmussen J, Ajler P, Massa D, Plou P, Baccanelli M, Yampolsky C. Surgical Indication Optimization of Brain Metastases Based on the Evolutionary Analysis of Karnofsky Performance Status. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2021;82(3):211-7.
32. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. 1949:191-205.
33. Frappaz D, Bonneville-Levard A, Ricard D, Carrie S, Schiffler C, Xuan KH, et al. Assessment of Karnofsky (KPS) and WHO (WHO-PS) performance scores in brain tumour patients: the role of clinician bias. *Support Care Cancer*. 2021;29(4):1883-91.

12. Anexos

Anexo 1. Formato de recolección de datos

Factores pronósticos en las metástasis de fosa posterior en pacientes mayores de 18 años en el Hospital Universitario Mayor durante el 2013 y el 2020

Formato de Recolección de Datos

***Obligatorio**

Variables Demográficas

1. Identificación del paciente (CC) *

2. Nombre del paciente (Nombre y apellidos) *

3. Edad del paciente al ingreso

4. Género *

Marca solo un óvalo.

☐ Femenino (0)

☐ Masculino (1)

5. ¿Hubo cirugía de fosa posterior?

Marca solo un óvalo.

☐ Sí

☐ No

6. ¿Hubo cirugía supratentorial?

Marca solo un óvalo.

☐ Sí

☐ No

7. Fecha de cirugía

Ejemplo: 7 de enero del 2019

8. Fecha de reporte de patología

Ejemplo: 7 de enero del 2019

Historia clínica oncológica

9. Antecedente de cancer *

Marca solo un óvalo.

☐ No

☐ Sí

10. Tipo de tumor primario identificado (tumor ya conocido) *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Carcinoma de pulmón (1)
- ☐ Carcinoma de seno (2)
- ☐ Carcinoma de células renales (3)
- ☐ Carcinoma de colon (4)
- ☐ Carcinoma de tiroides (5)
- ☐ Carcinoma de ovario (6)
- ☐ Melanoma (7)
- ☐ Ginecológico - no ovario (8)
- ☐ Otros
- ☐ No conocido, no tiene historia de cancer
- ☐ Otro: _____

11. Fecha del diagnóstico (fecha reporte patología)

Ejemplo: 7 de enero del 2019

12. Historia de metástasis en sistema nervioso central *

Marca solo un óvalo.

- ☐ No
- ☐ Sí

13. Tipo de tratamiento que ha recibido *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Cirugía únicamente
- ☐ Cirugía y quimioterapia
- ☐ Cirugía y radioterapia
- ☐ Cirugía, quimioterapia y radioterapia
- ☐ Radioterapia únicamente
- ☐ Biopsia y quimioterapia
- ☐ Biopsia, quimioterapia y radioterapia
- ☐ Quimioterapia únicamente
- ☐ Quimioterapia y radioterapia
- ☐ No ha recibido tratamiento
- ☐ No conocido

Variables del diagnóstico de metástasis actual

14. Motivo o motivos del diagnóstico de la metástasis de fosa posterior (principal) *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Estudio sistémico del cáncer conocido
- ☐ Deficit neurológico no relacionado (tiene deficit neurológico no relativo a la fosa posterior)
- ☐ Deficit neurológico relacionado (tiene deficit neurológico relativo a la fosa posterior)
- ☐ Cefalea únicamente
- ☐ Cefalea y deficit neurológico no relacionado
- ☐ Cefalea y deficit neurológico relacionado
- ☐ Epilepsia
- ☐ Hidrocefalia obstructiva

15. Síntomas asociados

Selecciona todos los que correspondan.

- ☐ Cefalea
- ☐ Vómito
- ☐ Vértigo
- ☐ Síndrome cerebeloso al examen físico (dismetría, disdiadococinesia, ataxia troncular o apendicular)
- ☐ Inestabilidad de la marcha
- ☐ Síndrome Parinaud
- ☐ Parálisis de nervios craneales
- ☐ Paresia o plejía
- ☐ Trastorno sensitivo

16. Tipo de tumor primario identificado (por patología)? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Carcinoma de pulmón
- ☐ Carcinoma de seno
- ☐ Carcinoma de células renales
- ☐ Carcinoma de colon
- ☐ Carcinoma de tiroides
- ☐ Carcinoma de ovario
- ☐ Melanoma
- ☐ Otro: _____

17. Si existe mayor descripción de patología tumoral, por favor especificar

18. Metástasis de fosa posterior sincrónica y metacrónica *

Marca solo un óvalo.

☐ Metacrónica

☐ Sincrónica

19. Fecha del diagnóstico de la metástasis *

Ejemplo: 7 de enero del 2019

20. ¿Hay metástasis extracraneales nuevas? *

Marca solo un óvalo.

☐ No

☐ Sí

21. ¿Existen metástasis supratentoriales?

Marca solo un óvalo.

☐ No

☐ Sí

22. Localización de metástasis supratentorial predominante

Marca solo un óvalo.

- ☐ Frontal
- ☐ Temporal
- ☐ Temporoinisular
- ☐ Frontoinisular
- ☐ Parietal
- ☐ Occipital
- ☐ No aplica

23. Número de metástasis supratentoriales

Marca solo un óvalo.

- ☐ 1
- ☐ 2 - 3
- ☐ > 3

24. Localización de metástasis de fosa posterior predominante

Marca solo un óvalo.

- ☐ Hemisferio cerebeloso
- ☐ Vermis

25. Número de metástasis infratentoriales

Marca solo un óvalo.

☐ 1

☐ 2 - 3

☐ > 3

26. Volumen tumoral T1 + C (cc)

27. Volumen de hiperintensidad de FLAIR (cc)

28. Vedema/Vtumor

Marca solo un óvalo.

☐ Menor de 1

☐ 1 - 2

☐ 2.1 - 5

☐ Mayor de 5

☐ No puede ser medida

29. Hidrocefalia obstructiva *

Marca solo un óvalo.

☐ No

☐ Si

30. Resección quirúrgica de urgencia de fosa posterior

Marca solo un óvalo.

☐ No

☐ Sí

31. Necesidad de intervención quirúrgica de urgencia de fosa posterior

Marca solo un óvalo.

☐ Hidrocefalia obstructiva

☐ Efecto de masa e hidrocefalia obstructiva

☐ No hubo cirugía de urgencia

32. Detalles del procedimiento quirúrgico de urgencia de fosa posterior

Selecciona todos los que correspondan.

☐ Derivación ventricular externa

☐ Derivación ventriculoperitoneal

☐ Derivación ventriculoatrial

☐ Tercer ventriculocisternostomía endoscópica

☐ Resección de lesión

33. Detalles del procedimiento quirúrgico programado de fosa posterior

Selecciona todos los que correspondan.

☐ Derivación ventriculoperitoneal

☐ Derivación ventriculoatrial

☐ Tercer ventriculocisternostomía endoscópica

☐ Derivación ventricular externa

☐ Resección de lesión

34. ¿Se realizó cirugía supratentorial para resección tumoral?

Marca solo un óvalo.

☐ No

☐ Sí

Variables del estado clínico del paciente

35. KPS *

Marca solo un óvalo.

☐ 0 (Muerto)

☐ 10 (Moribundo)

☐ 20 (Requiere hospitalización urgente, riesgo de muerte)

☐ 30 (Incapacidad severa, requiere hospitalización, no riesgo de muerte)

☐ 40 (Incapacitado, requiere cuidados especiales y ayuda)

☐ 50 (Requiere ayuda frecuente y frecuente cuidado médico)

☐ 60 (Requiere alguna ayuda, puede realizar mayoría de requerimientos básicos)

☐ 70 (Cuidado personal, no puede realizar labores)

☐ 80 (Actividad normal con limitaciones, síntomas leves)

☐ 90 (Capacidad de funcionalidad independiente, síntomas leves)

☐ 100 (Sano, no tiene síntomas de enfermedad)

36. Escala de coma de Glasgow *

37. Presencia de signos o síntomas de hidrocefalia *

Marca solo un óvalo.

☐ No

☐ Sí

Variables de tratamiento y sobrevida

38. Fecha de último seguimiento *

Ejemplo: 7 de enero del 2019

39. Fecha de muerte

Ejemplo: 7 de enero del 2019

40. Tiempo de sobrevida (desde el diagnóstico de metástasis cerebral en fosa posterior) (en meses cumplidos) *

41. ¿Paciente tuvo egreso de hospitalización? *

Marca solo un óvalo.

☐ Sí

☐ No

42. Tiempo de sobrevida (desde el diagnóstico de metástasis cerebral en fosa posterior) (en semanas cumplidos) *

43. ¿Qué tipo de tratamiento recibió posterior al diagnóstico de metastasis de fosa posterior? (Independiente de si recibió o no cirugía)

Marca solo un óvalo.

- ☐ Radiocirugía
 - ☐ Radioterapia holoencefálica
 - ☐ Radiocirugía y radioterapia holoencefálica
 - ☐ Quimioterapia
 - ☐ Quimioterapia y radioterapia holoencefálica
 - ☐ Ninguno
 - ☐ No conocido
-