



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

[directorio@sonepsyn.cl](mailto:directorio@sonepsyn.cl)

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y  
Neurocirugía de Chile  
Chile

Caballero-García, Joel; Cruz-García, C. Orlando; Morales-Pérez, Iosmill; Díaz-Moreno, Rogelio  
Manuel; Chon-Rivas, Ivonne; Hernández-Díaz, Zenaida

Tratamiento multimodal e individualizado a pacientes con metástasis encefálica  
Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 52, núm. 4, diciembre, 2014, pp. 250-263  
Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile  
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331533054003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Tratamiento multimodal e individualizado a pacientes con metástasis encefálica

## Multimodal and individualized treatment for patients with brain metastases

Joel Caballero-García<sup>1</sup>, C. Orlando Cruz-García<sup>2</sup>, Iosmill Morales-Pérez<sup>1</sup>, Rogelio Manuel Díaz-Moreno<sup>3</sup>, Ivonne Chon-Rivas<sup>4</sup> y Zenaida Hernández-Díaz<sup>5</sup>

**Introduction:** The treatment of Brain Metastases is palliative and it is ignored the ideal therapeutic combination, constituting this a controversial topic. **Objective:** To determine the results of the treatment to patient with Brain Metastases according to different modalities. **Method:** It was carried out a prospective cohort study between april 2010 to april 2013 in the National Institute of Oncology and Radiobiology. It was designated as universe the total of patient with diagnosis of Brain Metastases of primary tumor assisted in consultation of Neurosurgery. The Fischer exact test was used to correlate qualitative variables and the Kaplan Meier curve to estimate the survival. **Results:** It was obtained a sample of 42 patients and 84 lesions. The age average was of 53,1 years. The primary lesions prevailed in lung and breast. The used modalities were: Surgery-Whole Brain Radiation Therapy (20 lesions), Whole Brain Radiation Therapy alone (29 lesions), Radiosurgery alone (21 lesions) and Surgery alone (9 lesions). **Conclusions:** The combinations of Radiosurgery-Whole Brain Radiation Therapy and Surgery-Radiosurgery associated to a better local control. The treatment with Whole Brain Radiation Therapy didn't associate to a better distance control. The overall survival to the 6 months was of 91% and to the 12 months of 57%. A bigger survival was observed in patient with controlled primary illness and absence of extracranial metastases. The Surgery presents the biggest number of complications.

**Key words:** Brain metastases, surgery, radiotherapy, radiosurgery.  
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2014; 52 (4): 250-263

Recibido: 07/08/2014

Aceptado: 25/11/2014

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

<sup>1</sup> Especialista en Neurocirugía. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Neurocirugía. Profesor e Investigador Titular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

<sup>3</sup> Físico Médico. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

<sup>4</sup> Especialista en Oncología y Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

<sup>5</sup> Especialista en Imagenología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

## Introducción

El cáncer constituye un gran problema de salud pública. Cada año se diagnostican 12,7 millones de nuevos casos en el mundo y se prevé que para el año 2030 esta cifra se elevará a 21,3 millones de casos<sup>1</sup>. Los pobladores de América Latina y la región del Caribe presentan un 60% más de probabilidad de padecer esta enfermedad que los norteamericanos y europeos. Se estima que para el 2030 se diagnosticarán 1,7 millones de casos de cáncer en esta región<sup>2</sup>. Aproximadamente del 10 al 40% de estos pacientes desarrollan una Metástasis Encefálica (ME), lesión que constituye la neoplasia más frecuente del Sistema Nervioso Central y en la mayoría de los casos una entidad de mal pronóstico<sup>3</sup>.

No existe todavía un consenso sobre la mejor estrategia terapéutica para esta afección, probablemente por la heterogeneidad de la población en términos de estado funcional, tipo de neoplasia, control sistémico de la enfermedad, número y localización de las lesiones. Sin embargo, múltiples ensayos clínicos han mostrado un incremento en la supervivencia de estos enfermos con el tratamiento multimodal, cambiando la visión fatalista sobre esta enfermedad<sup>4-11</sup>.

Dentro de las modalidades terapéuticas para esta afección se destacan la Cirugía, la Radioterapia Holocraneal (RTH) y las modalidades de radioterapia conformada por imágenes como la Radiocirugía (RC) y la Radioterapia Estereotáctica Fraccionada<sup>3</sup>.

### Objetivo general

Determinar los resultados del tratamiento a pacientes con Metástasis Encefálica según diferentes modalidades.

### Objetivos específicos

1. Determinar el control local y el control a distancia a los 3, 6, 9 y 12 meses.
2. Determinar el porcentaje de supervivencia a los 6 y 12 meses.
3. Determinar la frecuencia de muerte neurológica.
4. Identificar las principales complicaciones.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte prospectivo. Se designó como universo el total de pacientes con diagnóstico de ME de neoplasia primaria conocida, atendidos en consulta de Neurocirugía. La muestra se conformó por el total de pacientes con diagnóstico y tratamiento para ME durante el período comprendido entre abril de 2010 hasta abril de 2013 en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).

### Criterios de inclusión

1. Pacientes con neoplasia primaria confirmada por técnicas histológicas y Tomografía Computarizada o Resonancia por Magnética Imágenes de cráneo contrastadas con imagen compatible con ME única o múltiple.
2. Edad  $\geq 18$  años.
3. Cualquier sexo y color de piel.
4. Atendidos en consulta de Neurocirugía de los centros participantes.
5. Que en el momento del diagnóstico la supervivencia previsible sea superior a los 6 meses.
6. Que clasifiquen según el *Recursive Partitional Analysis (RPA)*<sup>12</sup> en las clases I y II.
7. Voluntariedad escrita a participar en el estudio.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes con neoplasia primaria de origen pulmonar a variante de células pequeñas (por su quimiosensibilidad conocida).
2. Presentar una enfermedad crónica asociada en fase de descompensación, por ejemplo: hepatopatías, neuropatías, cardiopatía, diabetes, hipertensión arterial.

### Criterios de salida

1. Abandono voluntario del paciente.
2. Pérdida de seguimiento del paciente y desconocimiento de la evolución durante 3 meses.
3. Muerte intercurrente no debida ni a la enfermedad intracraneal ni a la enfermedad primaria (para evitar posibles sesgos en estudio de supervivencia).

Para correlacionar las variables cualitativas se utilizó el test exacto de Fischer con un intervalo de confianza del 95%. Se utilizaron las curvas de Kaplan Meier para estimar la supervivencia.

Se consideró muerte neurológica cuando la causa primaria de defunción fue la hipertensión endocraneana secundaria a la progresión de la ME.

Se clasificaron los pacientes según las escalas pronósticas de RPA y GPA (*Graded Prognosis Assessment*)<sup>12</sup> (anexos 1 y 2). Se consideró presencia de control local cuando en estudios imagenológicos no se evidenció recidiva o crecimiento de la lesión tratada (utilizando el método de McDonald modificado por la Organización Mundial de la Salud el cual se basa en el cálculo del producto del diámetro máximo de la lesión por el diámetro máximo perpendicular a ella en el mismo corte, y la suma posterior de estos productos) y control a distancia cuando en estudios imagenológicos no se observaron nuevas metástasis. Los datos fueron recogidos en un modelo de recolección de datos para la consulta inicial y en un modelo para la consulta de seguimiento (anexo 3).

Las imágenes de TC contrastada de seguimiento se realizaron con una frecuencia trimestral (durante las consultas de seguimiento) con cortes finos, a 3 mm, en un equipo SIEMENS y el contraste (Ultravist) se administró a los 5 min, con bomba de infusión.

La selección del tratamiento quirúrgico se basó la opinión del médico actuante ante la presencia de indicaciones. En todos los casos se realizó resección quirúrgica volumétrica guiada por estereotaxia. El tratamiento neuroquirúrgico se realizó dentro de los primeros 7 días de la entrada al estudio. La RTH adyuvante se aplicó de 3 a 4 semanas de la Cirugía en esquema de 30 Gy en 10 sesiones. El equipamiento para la RC consistió en un Acelerador Lineal, modelo Elekta Precise, al que se le acopló un microcolimador multiláminas 3Dline. El factor que más influyó en la prescripción de la dosis de RC fue el volumen de la lesión, de esta forma se empleó una prescripción de 18-19 Gy a la isodosis del 90% en lesiones con diámetros cercanos a 1 cm, entre 16-17 Gy cuando los diámetros se encontraron aproximadamente cercanos a los 2

cm y entre 15-16 Gy cuando estos se encontraron cercanos a los 3 cm. También se tuvo en cuenta la relación con órganos críticos (tallo encefálico), los antecedentes de RTH previa y en lesiones múltiples la cercanía entre estas.

La investigación se realizó teniendo en cuenta los principios acordados en el "Código de Núremberg": Se obtuvo consentimiento por parte de los pacientes para participar en el estudio de manera escrita.

## Resultados

Se reclutó un total de 42 pacientes los cuales en conjunto presentaron 84 metástasis encefálicas (Tabla 1). El promedio de edad fue de 53,1 años. La proporción masculino femenino fue 1:1,21. Dentro de los sitios primarios de las metástasis el pulmón ocupó el 41% seguido de la mama (26%) y la localización colorrectal (12%). La combinación de Cirugía y RTH fue la modalidad terapéutica más empleada (38% de los pacientes) seguida de la RTH (22%) y Cirugía (19%). A 26 pacientes (62%) se les realizó Cirugía y a 9 (21%) RC, solas o en combinación con otra modalidad. Cuatro pacientes recibieron tratamiento de rescate con RC o RC en combinación con Radioterapia Estereotáctica Hipofraccionada (Figura 1). En un paciente se realizó Cirugía para 3 lesiones y en otro para 2. En el 76% de las lesiones operadas la resección fue total. A 2 pacientes con lesiones quísticas se les colocó reservorio de Omay.

Acorde a la modalidad de tratamiento primaria, a los 12 meses el 100% de las lesiones tratadas con RC y RTH así como Cirugía y RC presentaron control local. El 100% de las lesiones que recibieron alguna modalidad de rescate presentaron control local a los 12 meses mientras que de las lesiones que no recibieron tratamiento de rescate el 31% presentó control local a los 12 meses (Tabla 2).

A los 12 meses el control a distancia en los pacientes tratados con RC fue del 67% y de los tratados con RTH del 100% pero sin significación estadística (Tabla 3).

La supervivencia global a los 12 meses fue del 57% en sentido general. En el grupo etario entre

Tabla 1. Detalles de los pacientes con ME. INOR. Abril de 2010-Abril de 2013

| n  | Edad | ME (n) | Sitio primario | Tratamiento primario      | Tratamiento de rescate | Supervivencia (meses) |
|----|------|--------|----------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|
| 1  | 45   | 1      | Próstata       | Cirugía                   | Ninguno                | Más de 12             |
| 2  | 57   | 2      | Nasofaringe    | RTH                       | Ninguno                | 6                     |
| 3  | 47   | 1      | Mamas          | Cirugía y RC              | Ninguno                | Más de 12             |
| 4  | 46   | 1      | Mamas          | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 5  | 79   | 1      | Colorrectal    | RC                        | Ninguno                | Más de 12             |
| 6  | 57   | 5      | Mamas          | RTH                       | Ninguno                | 10                    |
| 7  | 47   | 3      | Mamas          | Cirugía, RTH              | RC, RTE                | Más de 12             |
| 8  | 56   | 6      | Mamas          | RC y RTH                  | RC                     | Más de 12             |
| 9  | 58   | 1      | Pulmón         | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 10 | 55   | 1      | Pulmón         | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 11 | 57   | 1      | Pulmón         | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 12 | 68   | 13     | Pulmón         | RTH                       | Ninguno                | 3                     |
| 13 | 47   | 1      | Pulmón         | Punción, reservorio y RTH | Ninguno                | 11                    |
| 14 | 73   | 1      | Próstata       | RTH                       | Ninguno                | 8                     |
| 15 | 65   | 2      | Pulmón         | Cirugía                   | Ninguno                | 6                     |
| 16 | 66   | 5      | Pulmón         | RTH                       | RC                     | Más de 12             |
| 17 | 56   | 1      | Colorrectal    | RC                        | Ninguno                | Más de 12             |
| 18 | 57   | 1      | Pulmón         | Punción, reservorio y RTH | Ninguno                | 8                     |
| 19 | 44   | 1      | Colorrectal    | Cirugía                   | Ninguno                | Más de 12             |
| 20 | 43   | 2      | Pulmón         | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 21 | 56   | 3      | Pulmón         | Cirugía y RTH             | Ninguno                | 8                     |
| 22 | 51   | 1      | Mamas          | Cirugía                   | Ninguno                | 1                     |
| 23 | 53   | 1      | Cérvix         | Punción y RC              | Ninguno                | Más de 12             |
| 24 | 38   | 1      | Piel           | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 25 | 45   | 1      | Nasofaringe    | Cirugía                   | Ninguno                | 8                     |
| 26 | 30   | 2      | Pulmón         | Cirugía y RTH             | Ninguno                | 9                     |
| 27 | 58   | 1      | Laringe        | RTH                       | Ninguno                | 8                     |
| 28 | 64   | 1      | Mamas          | RTH                       | Ninguno                | 5                     |
| 29 | 54   | 1      | Riñón          | Cirugía                   | Ninguno                | 9                     |
| 30 | 59   | 1      | Pulmón         | RTH                       | Ninguno                | 8                     |
| 31 | 47   | 5      | Pulmón         | RTH                       | Ninguno                | 10                    |
| 32 | 56   | 1      | Mamas          | Cirugía                   | RC                     | 10                    |
| 33 | 57   | 1      | Colorrectal    | Cirugía                   | Ninguno                | Más de 12             |
| 34 | 58   | 2      | Pulmón         | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 35 | 59   | 1      | Pulmón         | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 36 | 57   | 1      | Mamas          | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 37 | 46   | 1      | Colorrectal    | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |
| 38 | 48   | 1      | Pulmón         | RC                        | RTH                    | Más de 12             |
| 39 | 49   | 1      | Mamas          | RC                        | Ninguno                | Más de 12             |
| 40 | 47   | 1      | Riñón          | RC                        | Ninguno                | Más de 12             |
| 41 | 37   | 4      | Pulmón         | RC                        | Ninguno                | Más de 12             |
| 42 | 39   | 2      | Mamas          | Cirugía y RTH             | Ninguno                | Más de 12             |

Fuente: Modelo de recolección de datos.

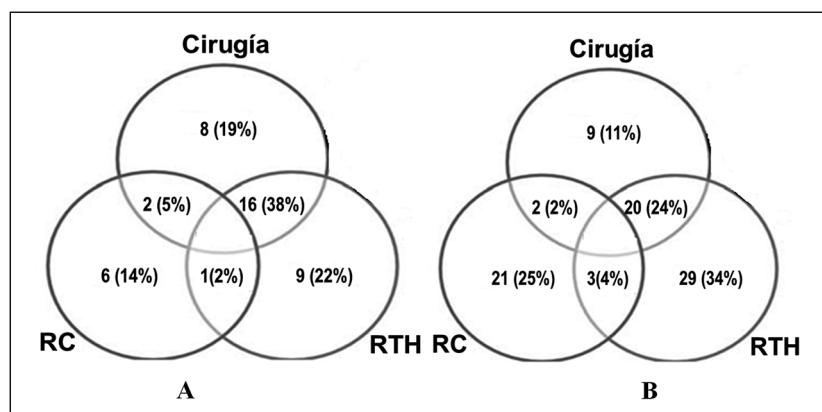


Figura 1. Distribución de las modalidades de tratamiento según pacientes. INOR. Abril de 2010-abril de 2013. A: tratamiento primario. B: tratamiento de rescate.

Tabla 2. Control Local de las metástasis encefálicas tratadas según características terapéuticas. INOR. Abril de 2010-Abril de 2013

| Variable                              | 3 meses |       | 6 meses |       | 9 meses |       | 12 meses |       |
|---------------------------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
|                                       | %       | p     | %       | p     | %       | p     | %        | p     |
| <b>Modalidad primaria</b>             |         |       |         |       |         |       |          |       |
| Cirugía y RTH                         | 100     |       | 95      |       | 85      |       | 40       |       |
| RTH                                   | 100     |       | 10      |       | 10      |       | 7        |       |
| Cirugía                               | 88      |       | 50      |       | 50      |       | 50       |       |
| RC y RTH                              | 100     | 0,039 | 67      | 0,000 | 100     | 0,000 | 100      | 0,000 |
| RC                                    | 100     |       | 100     |       | 91      |       | 67       |       |
| Cirugía y RC                          | 100     |       | 100     |       | 100     |       | 100      |       |
| <b>Modalidad de rescate</b>           |         |       |         |       |         |       |          |       |
| No tratamiento                        | 97      |       | 60      |       | 51      | 0,098 | 31       |       |
| RC                                    | 100     |       | 75      |       | 100     |       | 100      |       |
| RTEH                                  | 100     | 1,000 | 100     | 0,790 | 100     |       | 100      | 0,000 |
| RTH                                   | 100     |       | 100     |       | 100     |       | 100      |       |
| <b>Tipo de resección quirúrgica</b>   |         |       |         |       |         |       |          |       |
| Resección parcial                     | 100     |       | 100     |       | -       | 0,266 | -        |       |
| Resección subtotal                    | 100     |       | 100     |       | 100     |       | 100      |       |
| Resección total                       | 100     | 0,056 | 78      | 0,270 | 78      |       | 34       | 0,157 |
| Colocación de reservorio y aspiración | 100     |       | 50      |       | 50      |       | 50       |       |

Fuente: Modelo de recolección de datos. Test exacto de Fischer. IC: 95%.

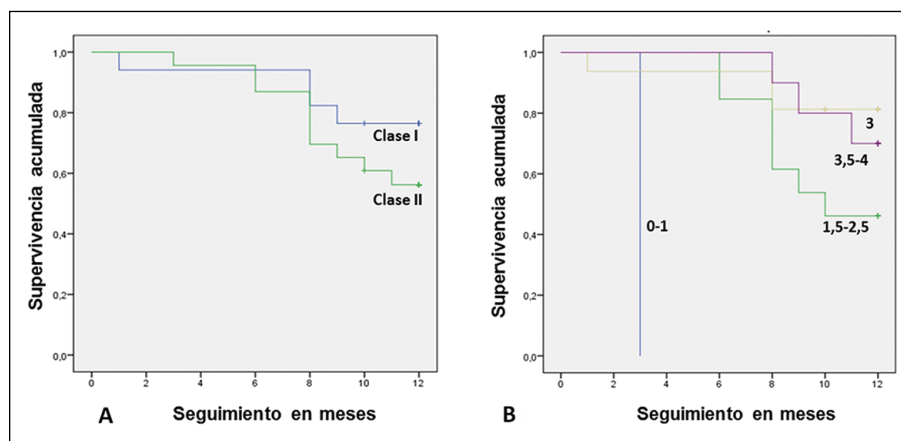
60 y 69 años fue del 50% a los 6 meses y del 25% a los 12 meses mientras que en los pacientes con edades entre 40 y 49 años fue del 100% a los 6 meses y del 75% a los 12 meses. La supervivencia a los 12 meses de pacientes con metástasis extracraneal fue del 44% mientras que en pacientes sin metástasis extracraneal fue del 65%. La supervivencia global en pacientes clase II según la RPA fue del

88% y el 52% a los 6 y 12 meses respectivamente. En pacientes con puntuación del GPA de 1,5 a 2,5 la supervivencia al año fue del 40% (Figura 2). La supervivencia global en pacientes tratados con RTH como modalidad primaria fue del 11% a los 12 meses mientras que los tratados con las combinaciones terapéuticas de RC-RTH y Cirugía-RC fue del 100% (Figura 3).

**Tabla 3. Control a distancia de los pacientes tratados con ME según características terapéuticas. INOR. Abril de 2010-Abril de 2013**

| Variable                          | 3 meses |       | 6 meses |       | 9 meses |       | 12 meses |       |
|-----------------------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
|                                   | %       | p     | %       | p     | %       | p     | %        | p     |
| <b>Modalidad primaria</b>         |         |       |         |       |         |       |          |       |
| Cirugía y RTH                     | 100     |       | 93      |       | 77      |       | 75       |       |
| RTH                               | 89      |       | 67      |       | 100     |       | 100      |       |
| Cirugía                           | 100     | 0,268 | 89      | 0,189 | 100     | 0,023 | 88       | 0,176 |
| RC y RTH                          | 100     |       | 100     |       | 100     |       | -        |       |
| RC                                | 100     |       | 100     |       | 67      |       | 67       |       |
| Cirugía y RC                      | 100     |       | 100     |       | 100     |       | 100      |       |
| <b>Modalidad de rescate</b>       |         |       |         |       |         |       |          |       |
| No tratamiento                    | 87      |       | 84      |       | 92      |       | 90       |       |
| RC                                | 100     | 1.000 | 100     | 1,000 | 100     | 0,099 | 33       | 0,002 |
| RC, RTE                           | 100     |       | 100     |       | 100     |       | -        |       |
| RTH                               | 100     |       | 100     |       | -       |       | -        |       |
| <b>Tiempo desde cirugía a RTH</b> |         |       |         |       |         |       |          |       |
| 2 semanas                         | 100     |       | 100     |       | 100     |       | 100      |       |
| 3 semanas                         | 100     |       | 86      |       | 71      |       | 71       |       |
| 4 semanas                         | 67      | 0,268 | 67      | 0,952 | 100     | 0,761 | 100      | 0,938 |
| 5 semanas                         | 100     |       | 100     |       | 100     |       | 100      |       |
| 6 semanas                         | -       |       | 100     |       | 100     |       | 100      |       |
| 8 semanas                         | 100     |       | 100     |       | 100     |       | 67       |       |

Fuente: Modelo de recolección de datos. Test exacto de Fischer. IC: 95%.

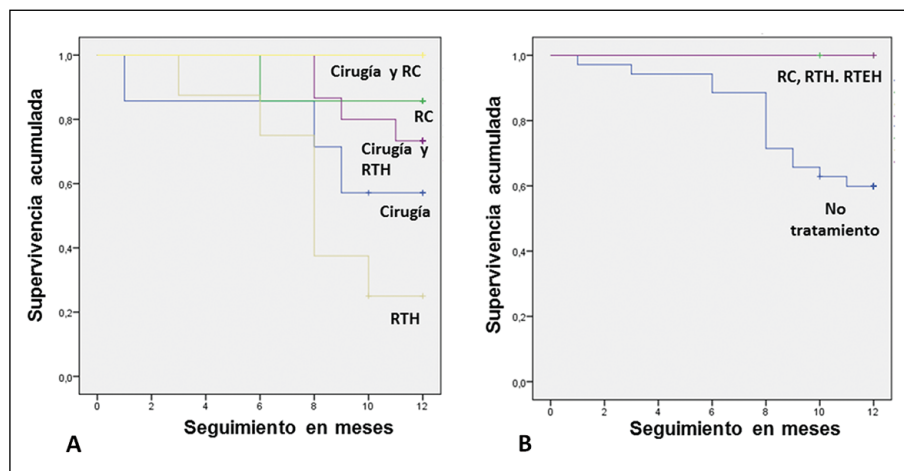


**Figura 2.** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier según escalas pronósticas. A: RPA; B: GPA. INOR. Abril de 2010-abril de 2013.

El 88% de los pacientes tratados con RTH presentaron muerte neurológica.

De los 26 pacientes sometidos a Cirugía, 12 experimentaron alguna complicación (47%). Un paciente falleció en las primeras 2 semanas del proceder quirúrgico debido a una insuficiencia renal

aguda por lo que se contempló como muerte quirúrgica. De 9 pacientes sometidos a RC, 2 pacientes (22%) presentaron edema cerebral controlable con tratamiento. De 26 pacientes sometidos a RTH 2 pacientes (9%) presentaron edema asociado al proceder que se controló con tratamiento médico.



## Discusión

En Cuba son escasos los reportes acerca de las características clínicas, imagenológicas y patológicas de la ME así como de los resultados terapéuticos. La mayoría consiste en estudios de fallecidos y no en series hospitalarias<sup>13-16</sup>. La Cirugía se realizó al 62% de los pacientes, cifras elevadas en comparación con los resultados del estudio de Nieder y cols.<sup>17</sup>, comparando 2 cohortes de 103 pacientes, una tratada desde el 2005 al 2009 y otra 20 años antes, en los que la Cirugía se realizó sólo al 17% de los casos.

Fueron reirradiadas con RC un total de 15 lesiones, de ellas 6 eran lesiones ya conocidas, de las cuales, 4 habían desaparecido en el primer control trimestral y en las dos restantes se había definido disminución del volumen. Rutinariamente se emplearon dosis elevadas, incluso para las lesiones de mediano tamaño. Las lesiones no recrecieron a los 12 meses de seguimiento. Los autores del presente estudio consideran que cuando se tratan múltiples metástasis es importante definir qué lesión crece (ya que en ocasiones una lesión de gran tamaño se mantiene estable y una pequeña comienza a crecer). La mayoría de los autores prefieren sólo irradiar lesiones que presentan crecimiento. En esto juega un papel fundamental el seguimiento personalizado del enfermo.

Sólo el 5% de los pacientes de Nieder y cols.<sup>17</sup>,

recibieron tratamiento de rescate, cifras no muy distintas al 11% del presente estudio. El tratamiento de rescate se ha asociado a un incremento en la supervivencia global de estos pacientes. Es necesario señalar que en el estudio de Nieder y cols., el seguimiento se realizó hasta la defunción de los pacientes y existen muchos pacientes del presente estudio que podrían recibir tratamiento de rescate luego del año de seguimiento establecido, por lo cual la cifra final de pacientes con tratamiento de rescate podría ser superior a la señalada.

A 2 pacientes con lesiones quísticas se les colocó un reservorio de Omayá para realizar aspiración periódica y a uno de ellos se le realizó RC al lecho tumoral, técnica propuesta por diferentes autores con buenos resultados<sup>18,19</sup>.

Al correlacionar el control local con las modalidades de tratamiento se encontraron diferencias significativas. A los 3, 6, 9 y 12 meses se encontró un peor control local en pacientes sometidos solamente a Cirugía. Los pacientes sometidos a RTH sola presentaron un peor control local a los 6, 9 y 12 meses que las otras modalidades terapéuticas lo cual está en correspondencia con lo planteado sobre los efectos transitorios y poco duraderos de esta modalidad. El mejor control local lo presentaron los pacientes sometidos a Cirugía-RC y RC-RTH. Esto podría deberse a que en el primer caso se combinaron 2 procedimientos focales y en el segundo caso a la sumatoria de dosis radiobiológica.



La RC sola presentó un control local que comenzó a disminuir a partir de los 9 meses (91%) hasta los 12 meses (67%) lo cual confirmó que sus efectos también son transitorios (aunque menos que los de la RTH).

Amiratti y cols.<sup>20</sup>, realizaron en el 2010 una revisión sistemática que incluyó a 9 estudios sobre RC en lesiones recurrentes o nuevas lesiones luego de RTH. El control local a los 12 meses fue del 65 al 91% y se consideró como satisfactorio. Como era de esperar en el presente estudio, los pacientes que recibieron tratamiento de rescate presentaron un mejor control local. A los 12 meses el mismo fue del 100% en los que recibieron tratamiento de rescate *versus* un 31% en los que no lo recibieron (porcentaje superior al estudio de Amiratti y cols). Dados estos resultados se podría afirmar que en sentido general, las combinaciones terapéuticas se asociaron a un mejor control local que el tratamiento con una sola modalidad y que este fue superior en pacientes que recibieron tratamiento de rescate.

Las diferencias en cuanto al tipo de resección quirúrgica realizada no fueron significativas. Esto podría deberse al efecto sumatorio de la Cirugía con otras modalidades de radioterapia ya que uno de los criterios para realizar RC a pacientes operados fue la presencia de restos tumorales.

Según la modalidad de tratamiento recibida, la RC sola se asoció a un peor control a distancia a los 9 meses. Sin embargo, no se encontró un mejor control a distancia (teniendo en cuenta la significación estadística) en los pacientes que recibieron RTH sola o en combinación con otras modalidades lo cual discrepa de lo planteado por algunos autores que la RTH reduce el riesgo de nuevas lesiones hasta un 10-20%<sup>17</sup>. Estos resultados hacen cuestionar el papel de la RTH en la muestra estudiada en la prevención de nuevas metástasis y estimula a sustituirla por tratamientos focales primarios y de rescate, evitando así las complicaciones neurocognitivas a largo plazo de la RTH como plantean varios autores<sup>6,10</sup>.

A los 12 meses de seguimiento el mejor control a distancia en los pacientes que no recibieron tratamiento de rescate podría deberse a un proceso de

selección natural pues muchos de estos pacientes habían fallecido y los sobrevivientes presentaban control de la enfermedad primaria. El tiempo transcurrido desde la cirugía a la RTH no se asoció a un peor control a distancia.

Se observó una mayor supervivencia global en los pacientes con enfermedad primaria controlada y con ausencia de metástasis extra craneal, como se plantea en la literatura<sup>6</sup>. Atendiendo a los índices pronósticos, los pacientes clase I según el RPA presentaron mayor supervivencia global que los clase II (65% *versus* 52%), coincidiendo con lo planteado por otros autores<sup>6,10</sup>. No se encontraron diferencias en cuanto al GPA lo cual podría deberse a que no se encontraron pacientes con la puntuación de 0 a 1 que se asocia a peor pronóstico. El cáncer de pulmón se asoció a una baja supervivencia global a los 12 meses.

Atendiendo a la modalidad terapéutica la supervivencia global se comportó de forma similar a los 6 meses entre las diferentes modalidades. Sin embargo, a los 12 meses se redujo significativamente en los pacientes tratados con RTH (11%) y Cirugía sola (50%). En una serie quirúrgica de 320 pacientes con metástasis única de varias localizaciones operados desde el 2001 al 2010<sup>21</sup> la supervivencia media fue de 9,64 meses para todas las histologías. Ellos afirman que la mayoría de las series neuroquirúrgicas plantean una supervivencia media de 10 meses. Los resultados del presente estudio fueron similares.

El tratamiento de rescate no se asoció a un incremento en la supervivencia global de forma estadísticamente significativa, pero fue de un 50% al año para los casos que no recibieron tratamiento *versus* 100% para los que sí recibieron tratamiento, cifras superiores a las encontradas en el meta análisis de reirradiación con RC de Amiratti y cols.<sup>20</sup> (7,8 a 10 meses) y en el estudio de reirradiación con RC de Maranzano y cols.<sup>22</sup> (10 meses como promedio).

El papel del neurocirujano radica en disminuir la frecuencia de muerte neurológica y esta constituye uno de los principales evaluadores de la efectividad del tratamiento. Los pacientes sometidos solamente a RTH presentaron mayor frecuencia de

muerte neurológica que los que recibieron Cirugía-RTH o Cirugía sola. Este hallazgo guarda relación con el menor control local observado en estos pacientes tratados solamente con RTH. No presentaron muerte neurológica los pacientes tratados con RC sola o en combinación con otras modalidades.

Predominaron las complicaciones en los pacientes sometidos a Cirugía a diferencia de los sometidos a RC o RTH. Se ha reportado una mortalidad quirúrgica del 3% o menos<sup>17</sup>, lo cual se encuentra en correspondencia con este estudio, ya que sólo un paciente presentó muerte quirúrgica debido a insuficiencia renal aguda. De forma similar no se han encontrado diferencias a la mortalidad en cirugías en lesiones únicas y múltiples<sup>23</sup>. En el presente estudio no hubo mortalidad en cirugías para lesiones múltiples. En la actualidad el deterioro neurológico se espera que ocurra en sólo el 5% de los operados y las complicaciones neurológicas del 8 al 10% de los pacientes<sup>23</sup>. En el presente estudio las complicaciones neurológicas ocuparon de forma similar un 12% y fueron debidas a absceso cerebral e infarto venoso en un paciente con metástasis de mamas para sagital sobre homúnculo motor. En el estudio de Maranzano y cols.<sup>22</sup>, ocurrió radionecrosis en 4 pacientes (17%) sometidos a RC de los cuales en 3 se sobrepasó la planificación límite del volumen. Ninguno de los pacientes del presente estudio en un seguimiento de 12 meses presentó síntomas relacionados con posibles daños por radiaciones.

Los buenos resultados obtenidos en comparación con algunos ensayos clínicos sugieren que en estos pacientes el tratamiento personalizado ofrece los mejores resultados que el estandarizado en los ensayos. Esto se debe a la heterogeneidad con la que se presentan, incluso dentro de un mismo subgrupo histológico (por ejemplo cáncer de pulmón de células no pequeñas) existen variaciones en términos de localización, solidez, volumen entre otras variables que obligan al médico actuante a establecer estrategias individuales. Se hace necesario el seguimiento con escalas que evalúen la calidad de vida de estos pacientes.

## Conclusiones

1. La modalidad terapéutica más frecuente fue la combinación de Cirugía y RTH.
2. Las combinaciones de RC-RTH y Cirugía-RC se asociaron a un mejor control local.
3. El tratamiento con RTH no se asoció a un mejor control a distancia.
4. Se observó una mejor supervivencia global en pacientes con enfermedad primaria controlada y ausencia de metástasis extra craneal.
5. La frecuencia de muerte neurológica fue menor en los pacientes tratados con RC, sola o en combinación con otras modalidades.
6. La Cirugía presentó el mayor número de complicaciones.

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento de la Metástasis Encefálica es paliativo y se desconoce la modalidad o combinación terapéutica óptima, constituyendo éste un tema controvertido.

**Objetivo:** Determinar los resultados del tratamiento a pacientes con Metástasis Encefálica según diferentes modalidades. **Método:** Se realizó un estudio de cohorte prospectivo durante el período abril de 2010 a abril de 2013 en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Se designó como universo el total de pacientes con diagnóstico de Metástasis Encefálica de neoplasia primaria conocida atendidos en consulta de Neurocirugía. Se utilizó el test exacto de Fischer para correlacionar variables cualitativas y las curvas de Kaplan Meier para estimar la supervivencia.

**Resultados:** Se obtuvo una muestra de 42 pacientes y 84 lesiones. El promedio de edad fue de 53,1 años. Predominaron las lesiones primarias en pulmón y mama. Las modalidades más utilizadas fueron: Cirugía-Radioterapia Holocraneal (20 lesiones), Radioterapia Holocraneal

sola (29 lesiones), Radiocirugía sola (21 lesiones) y la Cirugía sola (9 lesiones). **Conclusiones:** Las combinaciones de Radiocirugía-Radioterapia Holocraneal y Cirugía-Radiocirugía se asociaron a un mejor control local. El tratamiento con Radioterapia Holocraneal no se asoció a un mejor control a distancia. La supervivencia global a los 6 meses fue del 91% y a los 12 meses del 57%. Se observó una mayor supervivencia en pacientes con enfermedad primaria controlada y ausencia de metástasis extra craneal. La Cirugía presentó el mayor número de complicaciones.

**Palabras clave:** Metástasis cerebral, cirugía, radioterapia holocraneal, radiocirugía.

#### Anexo 1. Clasificación del RPA

| Criterios                             | Clase I    | Clase II      | Clase III     |
|---------------------------------------|------------|---------------|---------------|
| Capacidad de Rendimiento de Karnofsky | ≥ 70       | ≥ 70          | < 70          |
| Edad                                  | < 65       | ≥ 65          | ≥ 65          |
| Estado de la enfermedad sistémica     | Controlada | No controlada | No controlada |
| Presencia de metástasis extracraneal  | No         | Sí            | Sí            |
| Supervivencia media (meses)           | 7,1        | 4,2           | 2,3           |

#### Anexo 2. Escala de GPA

| Criterios   | Puntuación |              |        |
|---|------------|--------------|--------|
|   | 0          | 0,5          | 1      |
| Capacidad de Rendimiento de Karnofsky               | < 70       | 70-80        | 90-100 |
| Edad  | > 60       | 50-59        | < 50   |
| Presencia de metástasis extracraneal                | Sí         | No aplicable | No     |
| Número de metástasis en el Sistema Nervioso Central | > 3        | 2-3          | 1      |

#### Anexo 3. Modelo de recolección de datos

|   |
|---|
| Consulta inicial<br><b>1- Datos Generales</b><br>a) Nombre _____<br>b) Carnet de Identidad _____<br>c) HC _____<br>d) Edad _____ e) Sexo _____ f) Historia Clínica _____  |
| <b>2- Datos sobre la enfermedad Primaria</b><br>a) Sitio primario _____<br>b) Variante histológica _____<br>c) Estado: Controlada _____ No controlada _____<br>d) Presencia de metástasis extra craneal Sí _____ No _____ |

**3- Datos sobre la Enfermedad Metastásica Cerebral**

- a) Forma de presentación: Sincrónica\_\_ Metacrónica\_\_ Precoz\_\_
- b) Manifestaciones clínicas iniciales:
- B1) Cefalea\_\_
  - B2) Hemiparesia\_\_
  - B3) Síndrome de Hipertensión endocraneana\_\_
  - B4) Convulsiones\_\_
  - B5) Síndrome cerebeloso
  - B6) Cambios conductuales\_\_
  - B7) Pseudovascular\_\_
  - B8) Disfasia\_\_
  - B9) Ataxia frontal\_\_
- c) Puntuación según ECRK: 100 ptos\_\_ 90 ptos\_\_ 80 ptos\_\_
- d) Clasificación según RPA: Clase I\_\_ Clase II\_\_
- e) Puntuación según GPA\_\_
- f) Número de lesiones\_\_
- g) Localización según estructura y relación cortical
- |      |                   |            |
|------|-------------------|------------|
| M1__ | Corticocortical__ | Profunda__ |
| M2__ | Corticocortical__ | Profunda__ |
| M3__ | Corticocortical__ | Profunda__ |
| M4__ | Corticocortical__ | Profunda__ |
| M5__ | Corticocortical__ | Profunda__ |
- h) Mediciones:
- |         |               |          |           |
|---------|---------------|----------|-----------|
| M1 AP__ | Transversal__ | Altura__ | Volumen__ |
| M2 AP__ | Transversal__ | Altura__ | Volumen__ |
| M3 AP__ | Transversal__ | Altura__ | Volumen__ |
| M4 AP__ | Transversal__ | Altura__ | Volumen__ |
| M5 AP__ | Transversal__ | Altura__ | Volumen__ |
- i) Solidez:
- |             |            |               |
|-------------|------------|---------------|
| M1 Sólida__ | Quística__ | Heterogénea__ |
| M2 Sólida__ | Quística__ | Heterogénea__ |
| M3 Sólida__ | Quística__ | Heterogénea__ |
| M4 Sólida__ | Quística__ | Heterogénea__ |
| M5 Sólida__ | Quística__ | Heterogénea__ |
- j) Edema asociado:
- |            |         |               |
|------------|---------|---------------|
| M1 Local__ | Lobar__ | Hemisférico__ |
| M2 Local__ | Lobar__ | Hemisférico__ |
| M3 Local__ | Lobar__ | Hemisférico__ |
| M4 Local__ | Lobar__ | Hemisférico__ |
| M5 Local__ | Lobar__ | Hemisférico__ |
- k) Modalidad de tratamiento primaria:
- |              |       |      |        |
|--------------|-------|------|--------|
| M1 Cirugía__ | RTH__ | RC__ | RTEH__ |
| M2 Cirugía__ | RTH__ | RC__ | RTEH__ |
| M3 Cirugía__ | RTH__ | RC__ | RTEH__ |
| M4 Cirugía__ | RTH__ | RC__ | RTEH__ |
| M5 Cirugía__ | RTH__ | RC__ | RTEH__ |

## l) Cirugía

Porcentaje de resección: total\_\_\_ subtotal\_\_\_ parcial\_\_\_ biopsia\_\_\_

Técnica empleada:\_\_\_\_\_

Consulta de seguimiento

## m) Mediciones:

M1 AP\_\_\_ Transversal\_\_\_ Altura\_\_\_ Volumen\_\_\_

M2 AP\_\_\_ Transversal\_\_\_ Altura\_\_\_ Volumen\_\_\_

M3 AP\_\_\_ Transversal\_\_\_ Altura\_\_\_ Volumen\_\_\_

M4 AP\_\_\_ Transversal\_\_\_ Altura\_\_\_ Volumen\_\_\_

M5 AP\_\_\_ Transversal\_\_\_ Altura\_\_\_ Volumen\_\_\_

## n) Control Cerebral Local:

M1 Controlada\_\_\_ No controlada\_\_\_

M2 Controlada\_\_\_ No controlada\_\_\_

M3 Controlada\_\_\_ No controlada\_\_\_

M4 Controlada\_\_\_ No controlada\_\_\_

M5 Controlada\_\_\_ No controlada\_\_\_

o) Control Cerebral a Distancia: Sí\_\_\_ No\_\_\_ Número de lesiones nuevas:\_\_\_

p) Fecha del fallecimiento \_\_\_\_\_

q) Muerte Neurológica: Sí\_\_\_ No\_\_\_

r) Complicaciones de la Cirugía

s) Complicaciones de la Radiocirugía

t) Complicaciones de la RTH

## u) Modalidad de rescate

M1 Cirugía\_\_\_ RTH\_\_\_ RC\_\_\_ RTEH\_\_\_

M2 Cirugía\_\_\_ RTH\_\_\_ RC\_\_\_ RTEH\_\_\_

M3 Cirugía\_\_\_ RTH\_\_\_ RC\_\_\_ RTEH\_\_\_

M4 Cirugía\_\_\_ RTH\_\_\_ RC\_\_\_ RTEH\_\_\_

M5 Cirugía\_\_\_ RTH\_\_\_ RC\_\_\_ RTEH\_\_\_

## Referencias bibliográficas

1. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2011; 61: 69-90.
2. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis Y, *et al.* La planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe. Lancet Oncol 2013; 14: 391-436.
3. Carsten N, Oddvar S, Minesh PM, Anca LG, Hans G. Presentation, Patterns of Care, and Survival in Patients With Brain Metastases What Has Changed in the Last 20 Years? Cancer 2011; 117: 2505-12.

4. Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) *versus* WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 6. [DOI: 10.1002/14651858.CD006121.pub2].
5. Lindsey ME, Andrews DW, Asher AL, Burris SH, Kondziolka D, Robinson PD, *et al.* The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96 (1): 45-68.
6. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: Evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *European Journal of Cancer* 2011; 47: 649-55.
7. Fuentes R, Bonfill X, Expósito J. Cirugía *versus* radiocirugía para pacientes con metástasis cerebral solitaria del cáncer de pulmón de células no-pequeñas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
8. Tsao M, Xu, W, Sahgal A. A Meta-Analysis Evaluating Stereotactic Radiosurgery, Whole-Brain Radiotherapy, or Both for Patients Presenting with a Limited Number of Brain Metastases. *Cancer* 2011; 000: 000-000.
9. Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson HO. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. N° CD003292. DOI: 10.1002/14651858.CD003292.pub2.
10. Rades D, Schild SE. Do patients with a limited number of brain metastases need whole-brain radiotherapy in addition to radiosurgery? *Strahlenther Onkol* 2012; 188 (8): 702-6.
11. Hakan T, Numune Egitim H, Beyin BH, Cerrahisi Klinigi S. Evidence-Based Treatment of Primary and Recurrent Brain Metastasis. *Journal of Neurological Sciences*. [Internet] 2012 [citado 3 enero 2014]; 29: (1); 171-8. Disponible en: <http://www.jns.dergisi.org/text.php3?id=513>
12. Hatiboglu M, Chang EL, Suki D, Sawaya R, Willdrick D, Weinberg JS. Outcomes and Prognostic Factors for Patients With Brainstem Metastases Undergoing Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery* 2011; 69 (4): 796-806.
13. Caballero García J, Felipe Morán A, Toledo Valdés C, Pérez La OP, Morales Pérez I. Consideraciones anatomopatológicas y demográficas de la metástasis intracraneal. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2012 [citado 3 de enero de 2013]; 2 (1): 23-7. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>.
14. Caballero García J, de Mendoza Amat JH, Cruz García O, Montero González T, Felipe Morán A. Características de la metástasis intracraneal en 14.321 autopsias realizadas en el Hospital "Dr. Luis Díaz Soto", La Habana (1962-2011). *Rev Cubana Neurol Neurocir* [Internet] 2013 [citado 7 de julio de 2013]; 3 (2): 132-8. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>
15. Chi Ramírez D, Forteza Sáez M, Galán Álvarez Y, Chon Rivas I, Ortiz Reyes RM, Caballero García J. Mortalidad por metástasis encefálica (La Habana, 2006-2008). *Rev Cubana Neurol Neurocir* [Internet] 2014 [citado 17 de febrero de 2014]; 4 (2): 1-8. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>
16. Caballero García J, Cruz García O, Morales Pérez I, Pérez La O P. Caracterización clínico patológica e imagenológica de la metástasis encefálica. *Rev Cubana Neurol Neurocir* [Internet] 2014 [citado 18 de agosto de 2014]; 5 (5): 12-9. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>
17. Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. Presentation, Patterns of Care and Survival in Patients With Brain Metastases What Has Changed in the Last 20 Years? *Cancer* 2011; 117: 2505-12.
18. Toyokawa G, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, *et al.* Cystic brain metastasis of non-small-cell lung cancer successfully controlled with Ommaya reservoir placement. *Int Canc Conf J* 2013; 2: 89-92.
19. Higuchi F, Kawamoto S, Abe Y, Kim P, Ueki D. Effectiveness of a 1-day aspiration plus Gamma Knife surgery procedure for metastatic brain tumor with a cystic component. *J Neurosurg* 2012; 117: 17-22.

20. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, *et al.* The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 85-96.
21. Dănăilă L, Radoi M, Ciocan L, Ștefănescu F. Surgical treatment of single brain metastases. *Chirurgia (Bucur)* 2012; 107 (3): 366-72.
22. Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Anselmo P, Carletti S, *et al.* Reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Radiotherapy and Oncology* 2012; 102: 192-7.
23. Lang FF, Chang EL, Suki D, Wildrick DM, Sawaya R. Metastatic Brain Tumors. In: Winn HR. Youmans. *Neurological Surgery*. Elsevier 2011.

---

Correspondencia:

Joel Caballero-García

Calle 23 esquina L edificio 301 apto C-12.

Vedado. La Habana, Cuba.

Teléfono: 8329629

E-mail: joelcg@infomed.sld.cu