

# Actualización del tratamiento multimodal para la metástasis cerebral única.

## Revisión sistemática cualitativa

Caballero García J., Cruz García O., Lic. Casanaella Saint Blacard O. A.  
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana. Cuba

### RESUMEN

El tratamiento de la Enfermedad Metastásica Cerebral única es paliativo y multimodal desconociéndose con certeza la modalidad o combinación terapéutica óptima. Se planteó como objetivo determinar las diferencias entre la Radioterapia Holocraneal, Radiocirugía, y Resección Quirúrgica en cuanto a la Sobrevida Global, Sobrevida Con Independencia Funcional, Control Local, Muerte Neurológica y Neurocognición en los pacientes con enfermedad metastásica cerebral única con tumor primario controlado. Se realizó un estudio retrospectivo del tipo revisión sistemática cualitativa. Se incluyeron Ensayos Clínicos Aleatorizados que compararon la Cirugía (con o sin Radioterapia Holocraneal), con la Radiocirugía (con o sin Radioterapia Holocraneal) en la Enfermedad Metastásica Cerebral Única independientemente de la localización del tumor primario. La búsqueda encontró inicialmente 971 artículos, de ellos 19 Ensayos Clínicos Aleatorizados. Al aplicar la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane se derivó una muestra de 14 Ensayos Clínicos que presentaron bajo riesgo de sesgos. La combinación de RQ y RTH ofreció mayor SG que la RTH sola. La combinación de RTH y RC ofreció un mejor CL que la RQ y RTH. La combinación de RTH Y RC ofreció un mejor CL y SG que la RTH sola. No se encontraron diferencias significativas entre la RTH y RC versus RC sola. Los resultados en cuanto a la neurocognición y SIF fueron inconsistentes. El tratamiento óptimo de los pacientes con EMC aún no está bien definido contando aún un tema controvertido.

**Palabras clave:** Metástasis Cerebral; Metástasis Solitaria; Metástasis Única; Tratamiento Multimodal; Radiocirugía; Radioterapia Holocraneal; Resección Quirúrgica

### ABSTRACT

*The treatment of Isolated Cerebral Metastatic Disease is both multimodal and palliative. At present, the optimal treatment protocol is unknown. The objective of the present study was to determine outcome differences between Whole Brain Radiotherapy (WBRT), Radiosurgery (RS), and Surgical Resection (SR) or a combination of them, regarding Global Survival, Functional Independent Survival, Local Control, Neurological Death & Cognitive Status in patients with a unique cerebral metastasis and a controlled primary tumor. A retrospective study with a systematic qualitative literature review was performed. Randomized clinical trials comparing surgery (with or without whole brain radiotherapy), disregarding the localization of the primary tumor, were searched, resulting in 971 studies, only 19 of them being randomized. After applying Cochrane's Risk of Bias Tool, only 14 studies showed a low risk of bias. The combination of SR & WBRT showed a longer survival, while WBRT & RS showed a better local control when compared with SR & WBRT. No statistical differences were found between WBRT & RS versus RS alone. Results regarding Cognitive Status & Functional Independent Survival were inconsistent. The optimal treatment in Isolated Metastatic Cerebral Disease still remains controversial.*

**Key words:** Cerebral metastasis, Isolated Metastasis, Unique Metastasis, Multimodal treatment, Radiosurgery, Whole Brain Radiotherapy, Surgical Resection.

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente del 10 al 40 por ciento de los pacientes con cáncer desarrollan una Enfermedad Metastásica Cerebral (EMC) durante el transcurso de su enfermedad,<sup>1</sup> incluso para otros autores aparece en más del 40 por ciento de estos pacientes.<sup>2</sup> Esta enfermedad es 10 veces más frecuente que las neoplasias primarias del encéfalo, constituyendo el tumor más frecuente del Sistema Nervioso Central<sup>3</sup> y en la mayoría de los casos una entidad de muy mal pronóstico.<sup>4</sup>

Cada año se diagnostican aproximadamente 170.000 casos nuevos con EMC en los Estados Unidos.<sup>5</sup>

La incidencia de este problema de salud se ha incrementado en los últimos 40 años de 2 a 5 veces más, a pesar de los avances de la ciencia.<sup>6</sup>

Las proporciones del tumor primario son en primer lugar el

pulmón (40-50%), en segundo la mama (20-30%) mientras que el resto lo ocupan el melanoma, cáncer renal, colorrectal, coriocarcinoma y otros con menor frecuencia.<sup>7</sup>

Las metástasis pueden ser únicas o múltiples. En la práctica clínica se observan regularmente un subconjunto de pacientes con EMC única que constituyen alrededor del 50 por ciento, aunque según estudios de imágenes el porcentaje desciende a un 30 por ciento.<sup>8</sup>

En estos pacientes hay tres formas clínicas principales de presentación:<sup>9</sup>

1. Una EMC única que se presenta algunos meses o unos pocos años después del tratamiento con éxito del tumor primario (metacrónica),
2. un tumor primario sincrónico con una metástasis cerebral única,
3. una EMC única de un tumor primario no conocido.

Como en otros pacientes con cáncer, el paradigma del tratamiento de la EMC es paliativo y multimodal, con el objetivo de aliviar los síntomas, mejorar la Sobrevida con Indepen-

Caballero García J.  
joelcg@infomed.sld.cu

dencia Funcional (SIF), aumentar el Control Local (CL) y la Sobrevida Global (SG), encontrándose dentro de las opciones terapéuticas la Radioterapia Holocraneal (RTH), la Radiocirugía (RC) y la Resección Quirúrgica (RQ).

La RTH se utiliza con el objetivo de tratar metástasis identificadas y de realizar profilaxis contra micrometástasis no detectadas en las imágenes. Ha constituido el tratamiento paliativo estándar de la EMC logrando una extensión de la vida media de 3 a 6 meses.<sup>10</sup>

Basado en esta evidencia la RTH se recomienda para la mayoría de los pacientes que presentan EMC con el objetivo de controlar los síntomas y prolongar la sobrevida.<sup>11</sup>

Los pacientes que responden a esta modalidad son usualmente menores de 60 años, con una Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofski (ECRK) mayor a 70, con tumor primario radiosensible y con enfermedad primaria controlada.<sup>8</sup>

La dosis óptima permanece incierta y los esquemas varían ampliamente en la literatura.<sup>12</sup>

La RC constituye un procedimiento interdisciplinario que implica un uso diferenciado de las imágenes anatómicas de alta resolución, equipamiento especializado, inmovilización rígida o apoyada con imágenes estereoscópicas en vivo de alta definición, combinando los principios de la estereotaxia con técnicas de radiación focal intensa (haces dirigidos al objetivo con alta dosis de radiación ionizante utilizando un acelerador lineal o una fuente de Cobalto-60, lográndose una minimización de la irradiación al tejido normal), suministrada en una sola sesión, aunque es posible realizarla hasta en 5 sesiones.<sup>13</sup>

Es una modalidad frecuentemente usada como el manejo inicial o la terapia adyuvante a la RQ o a la RTH,<sup>14,15</sup> siendo exitosa en cuanto al CL del 70 al 80 por ciento de los pacientes.<sup>16</sup>

El tratamiento focal de la EMC mediante la RQ ha mostrado una mejoría en el CL del tumor y prolongado la SG, particularmente combinada con la RTH. Con o sin esta última, se mantiene como una opción importante para determinados pacientes con metástasis única, sobre todo si la metástasis se comporta con efecto de masa (clínico o imagenológico).<sup>17</sup>

Las indicaciones para la cirugía como modalidad terapéutica primaria incluyen la presencia de alguna de las siguientes condiciones: desconocimiento del tumor primario, efecto de masa significativo, incluyendo edema que requiere alivio inmediato o lesiones sintomáticas. Sin embargo, puede estar contraindicada en muchos pacientes debido a condiciones comórbidas asociadas o lesión irreseccable.<sup>18</sup>

Los beneficios potenciales de la RQ deben ser balanceados con los riesgos de morbilidad y mortalidad postquirúrgica.

La utilización de la RTH también es controvertida por el potencial daño neurocognitivo que produce.

Es debido a estos hechos que no se conoce con certeza la modalidad o combinación óptima de tratamiento en el grupo de pacientes seleccionados, constituyendo éste aún un tema controvertido.<sup>13</sup>

### Pregunta:

En los pacientes con EMC única con tumor primario controlado, ¿cuál es la modalidad terapéutica que ofrece mejores resultados atendiendo a la SG, la SIF, CL, la muerte neurológica y la neurocognición?

### OBJETIVOS

Determinar las diferencias entre la RTH, RC y RQ en cuanto a SG, SIF, CL, MN, y neurocognición en los pacientes con enfermedad metastásica cerebral única con tumor primario controlado.

### MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo del tipo revisión sistemática cualitativa.

#### Criterios de selección de los estudios

- Criterios de inclusión: Ensayos Clínicos Aleatorizados que compararon la Cirugía (con o sin RTH), con la RC (con o sin RTH) en la EMC única independientemente de la localización del tumor primario.
- Criterios de exclusión: se excluyeron los Ensayos Clínicos en pacientes con tumor primario no controlado, así como los que no se realizó el diagnóstico por Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética (generalmente antes de 1980). Se excluyeron también los estudios en los que se había administrado quimioterapia para evitar sesgos.

#### Tipos de participantes

Pacientes incluidos en los estudios con confirmación histológica de la metástasis, mayores de 18 años, con tumor primario controlado. Fue también obligatorio que la evaluación inicial de los pacientes incluidos fuera por una Resonancia Magnética o una Tomografía Computarizada mejoradas con contraste.

#### Modalidades terapéuticas

Las modalidades consideradas fueron:

- La RC Estereotáxica con o sin un marco relocalizable, con el uso de fracciones únicas o múltiples, mediante el Acelerador Lineal o el Bisturí Gamma de Leksell.
- La RQ: cualquier clase de excisión del tumor.
- La RTH única o como modalidad adicional.

#### Medidas de resultados

Principal:

1. Sobrevida Global (SG) a partir del momento de inclusión en el estudio.

Adicionales que se tuvieron en cuenta cuando se analizaron:

1. Sobrevida con Independencia Funcional o Calidad de Vida (SIF): Tiempo con ECRK mayor a 70 o con pun-

tuación menor o igual a 1 según escala de la Organización Mundial de la Salud.

2. Control Local (CL): tasa de recurrencia de la lesión.
3. Daño Neurocognitivo.
4. Muerte Neurológica: frecuencia de muerte debida a la progresión de la enfermedad cerebral.

### Estrategias de búsqueda para selección de los estudios

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas: Registro Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL/CCTR), MEDLINE, EMBASE, CINAHL y el ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register).

Se utilizaron los siguientes descriptores en inglés y en castellano:

Solitary/single/oligo-brain/cerebral metastasis/metastases, surgery/ neurosurgery/microsurgery, radiosurgery/stereotactic radiosurgery, whole brain radiotherapy/radiation therapy/ irradiation and randomised/controlled trial y en español enfermedad metastásica cerebral, metástasis cerebral, cirugía, RC, RTH reirradiación, radionecrosis, Gamma knife, recursive partitioning analysis, escalación de dosis, lesiones radiorresistentes, oligometastasis, factores pronósticos.

Fueron examinadas las listas de referencias de los estudios identificados para buscar estudios adicionales. No hubo limitación de idioma.

## MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Los 2 primeros autores realizaron de forma independiente el cribaje de los resultados de la búsqueda para identificar ensayos apropiados.

Los riesgos de sesgos de los estudios analizados se basaron en la Herramienta de Riesgo de Sesgos de Cochrane.<sup>19</sup>

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

1. Aleatorización inadecuada.
2. Ausencia de trabajo "a ciegas" de los participantes.
3. Datos incompletos.

Según estos criterios los estudios fueron juzgados de la siguiente forma:

1. Si (bajo riesgo de sesgos).
2. No (alto riesgo de sesgos).
3. Desconocido (riesgo de sesgos desconocido).

Aprobándose solamente los estudios juzgados de "si".

Las intervenciones se clasificaron como:

1. Cirugía sola.
2. Cirugía y Radioterapia Holocraneal.
3. Radiocirugía exclusiva, incluida cualquier técnica: la radiocirugía con el uso del Bisturí Gamma, la radiocirugía con el uso de Acelerador Lineal con o sin marco relocizable.
4. Cualquier técnica de radiocirugía más Radioterapia Holocraneal.

## RESULTADOS

La búsqueda encontró inicialmente 971 artículos, de ellos 19 Ensayos Clínicos Aleatorizados. Al aplicar la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane se derivó una muestra de 14 Ensayos Clínicos que presentaron bajo riesgo de sesgos.

### RQ y RTH versus RTH sola

En 1990 Patchell et al.<sup>20</sup> en un ensayo con 48 pacientes en una sola institución, en Kentucky Estados Unidos (25 RQ más RTH y 33 RTH), encontraron un incremento de la SG (40 versus 15 semanas,  $p < 0.01$ ), mayor CL (20% de recurrencia vs. 52%,  $p < 0.02$ ) y una mayor SIF determinada como el tiempo con ECRK mayor o igual a 70 (38 semanas versus 8 semanas,  $p < 0.005$ ) con la combinación de RQ con RTH.

Vetch en 1993 realizó un estudio multicéntrico con una muestra de 66 pacientes.<sup>21</sup> La RQ se realizó macroscópicamente. La RTH se administró a una dosis de 40 Gy distribuidas en 2 fracciones diarias de 2 Gy durante 2 semanas. Tuviron en cuenta la SG desde el momento de la aleatorización. Evaluaron la SIF basándose en la escala de la Organización Mundial de la Salud identificando como independencia funcional una puntuación menor o igual a 1 (0=independiente; 1=síntomas pero continúa independiente; 2=encamado pero solo el 50% del día; 3=encamado más del 50% del día; 4=dependiente). Antes de la aleatorización los pacientes fueron estratificados por localización del primario (cáncer de pulmón y no de pulmón) y el estado de la enfermedad extracraneal (progresiva o estable). La SG media fue de 10 meses en los pacientes tratados con RQ y RTH y de 6 meses en los tratados con RTH sola con  $p = 0.04$ . Encontraron similares resultados para los grupos de pulmón y no pulmón. En los casos con primario inestable la SG fue baja para ambos grupos (pulmón o no pulmón) con un promedio de 5 meses.

La SIF fue mayor en el grupo que recibió tratamiento combinado ( $p = 0.06$ ).

Concluyeron que los pacientes con primario estable y EMC única debían ser tratados con RQ y RTH en tanto la RTH sola era suficiente en pacientes con primario progresivo durante los 3 meses previos.

En 1994 Noordijk et al.<sup>22</sup> publicaron un ECR similar con 66 pacientes. La RQ y la RTH se realizaron con similares características que el estudio de Vetch. El tratamiento combinado proporcionó una mayor SG (media 12 meses versus 7 meses;  $p = 0.02$ ). Los pacientes con enfermedad extracraneal activa tuvieron una SG media de 5 meses independientemente de la modalidad terapéutica. En cuanto a la SIF obtuvieron resultados similares para ambos grupos.

Por otra parte Mintz et al.<sup>24</sup> en 1996 publicaron otro ensayo multicéntrico con una muestra de 84 pacientes. La RTH se administró con una dosis total de 30 Gy distribuida en 2 Gy diarios durante 2 semanas. No se encontró mejoría signifi-

ficativa en ambos grupos (al año fallecieron 36 pacientes con la combinación y 30 pacientes con RTH con una  $p=0,24$ ). La MN y la SIF fueron similares en ambos brazos.

### **RQ y RTH versus RQ sola.**

Patchell et al. en 1998<sup>24</sup> publicaron un ensayo con 95 pacientes portadores de metástasis única, comparando pacientes con RQ más RTH (5.4 Gy en 28 fracciones) versus RQ sola. Encontraron que la adición de RTH mejoró el CL (10% versus 46%,  $p < 0.001$ ) y la MN (14% vs. 44%,  $P = 0.003$ ) pero no afectó la SG (media 11 vs. 10 meses,  $p = 0.39$ ) o la CV (ECCRK  $>70$  8.5 vs. 8 meses,  $p = 0.61$ ).

### **RQ y RTH versus RC**

En un ensayo multicéntrico reportado por Muacevic et al.<sup>25</sup> con una muestra de 70 pacientes no hubo diferencias significativas en cuanto al CL ( $p=0.08$ ), y la MN (0,3).

### **RQ y RTH versus RTH seguida de RC**

En el 2000 Schoggl et al.<sup>26</sup> reportaron 133 pacientes que recibieron ambas combinaciones resultando la combinación de RTH con RC en un mejor CL estadísticamente significativo sin diferencias en la SG. Ellos utilizaron una dosis media de 17 Gy en la RC, podría inferirse atendiendo a estos resultados que el control local podría ser mejor con una dosis mayor a 17 Gy.

En el 2003 O'Neill et al.<sup>27</sup> presentaron una serie de 74 pacientes tratados con RQ y 23 tratados con RC reportando un mejor CL en el grupo de la RC.

### **RTH complementada con RC versus RTH sola**

En el 2004 Andrews, Scott et al.<sup>28</sup> del RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) compararon los resultados en un ensayo en fase III incluyendo 331 pacientes con 1 a 3 metástasis. 167 recibieron RTH y RC y 164 RTH sola. La SG media fue de 6,5 versus 4,9 meses respectivamente con una  $p=0.0393$ . A los 6 meses el 43% de los pacientes de la combinación presentaron una ECRK igual o mejor en comparación con el otro grupo que presentó solo un 27% con una  $p=0,03$ .

No encontraron diferencias en cuanto al daño neurocognitivo utilizando el Mini-Mental Status Exam (MMSE).

### **RTH complementada con RC versus RC sola**

Roos et al. en<sup>29</sup> el 2006 publicaron un ensayo randomizado multicéntrico en fase III comparando pacientes que recibieron RTH en dosis de 30 a 36 Gy asociadas a RC o RQ con la observación. Este estudio consistió en 19 pacientes (10 RTH, 9 observaciones). No encontraron diferencias entre los dos brazos.

En un ECR en fase III en el 2006 por Aoyama et al.,<sup>30</sup> con 128 pacientes no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la SG.

Sin embargo, en un estudio más reciente (2009) realizado por Chang et al.<sup>31</sup> contrariamente a los resultados anteriores aleatorizaron 58 pacientes con una a tres metástasis con RC y RTH (30 Gy en 10 fracciones) versus RC observando diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la SG a favor de la combinación.

El grupo de Chahg evaluó la neurocognición usando el validado Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins ("Hopkins Verbal Learning Test"). Los pacientes que recibieron RTH (30 Gy en 12 fracciones) y RC presentaron mayor deterioro en el aprendizaje y la memoria que los que recibieron RC sola.

Patil y Pricola et al.<sup>32</sup> compararon en una revisión de ECR los resultados de la aplicación de la RTH sola contra la RTH y la RC en metástasis únicas y múltiples concluyendo que la RC más RTH no mostró beneficio sobre la RTH sola. Sin embargo, la CV y el CL fue mejor en el grupo de RC más RH.

Kocher et al.<sup>33</sup> realizaron ECR fase III en el 2011 con una muestra de 359 pacientes, 199 recibieron RC y 160 RQ. En el grupo de la RC 100 pacientes fueron observados sin RTH y 79 luego de la RQ. Concluyeron que luego de la cirugía o RC para un limitado número de metástasis la RTH adyuvante ofreció mayor CL y disminuyó la MN pero falló en mejorar la duración de la independencia funcional y la SG.

### **RC sola versus RTH**

Hasta el momento de la revisión realizada no existieron ECR comparando estas modalidades de tratamiento.

### **RQ y RTH versus RQ y RC**

Hasta el momento de la revisión realizada no existieron ensayos comparando estas modalidades de tratamiento.

### **RQ versus RC ambas sin RTH**

Ningún ensayo realizado presentó bajo riesgo de sesgos.

## **DISCUSIÓN**

Los resultados de los comparando la RQ y RTH versus RTH sola son inconsistentes por varias razones. El tamaño de la muestra fue pequeño (48, 63, 66, 84 respectivamente).<sup>20-24</sup> La extensión de las investigaciones de base tuvo diferencias significativas. Todos los pacientes de Patchell et al.<sup>20</sup> presentaron estudios de RMI, en el estudio de Noordijk et al.<sup>22</sup> la RMI fue opcional y no se realizó biopsia. Los pacientes de Mintz et al.<sup>24</sup> tuvieron solo estudios de TC y se les realizó biopsia solo cuando el diagnóstico fue incierto en la TC. Estos estudios, además, presentaron proporciones de pacientes diferentes en cuanto a ambos brazos aleatorizados tanto de RTH y RQ como de RTH sola. Como si fuera poco, estos estudios presentaron diferentes criterios de elegibilidad: Mintz et al.<sup>24</sup> seleccionaron pacientes con ECRK  $> 50$ ; Patchell et al.<sup>20</sup>  $> 70$

y Noordijk et al.<sup>22</sup> el Estado de Desempeño según la OMS < 1. Además, presentaron diferentes mezclas de pacientes (diferentes proporciones de pacientes con enfermedad extracraneal activa). Ninguno de ellos determinó en CL. Llama la atención que en 3 de los 4 ensayos se encontró mayor SG con la combinación de la RQ y RTH.

Solamente se encontró un ensayo comparando la RQ y RTH versus la RC sola<sup>24</sup> mostrando beneficios de la combinación sobre la RC sola en cuanto al CL y a la MN, sin embargo la SG fue similar.

De manera similar se encontró un solo ensayo comparando la RQ y la RTH versus la RC sola,<sup>25</sup> cuyos resultados no mostraron diferencias significativas entre ambas modalidades. Sin embargo, este estudio tuvo varias limitaciones: fue detenido prematuramente debido al poco aumento luego de la inclusión de 64 pacientes y no se tuvo en cuenta la asociación de RTH y RC.

Se encontraron 2 ensayos comparando la RQ y RTH con RTH y RC.<sup>26,27</sup> Ambos estudios mostraron un mejor control local con la combinación de la RTH y la RC aunque hay que señalar que en el estudio de O'Neill et al.<sup>27</sup> el 18% del grupo de la RQ y el 4% del grupo de la RC no recibieron RTH adicional. Es por ello que se planteó la necesidad de más estudios comparativos en cuanto a estas modalidades en pacientes con metástasis única. La dosis de RC de Schoggl et al.<sup>26</sup> fue baja (17 Gy) por lo que podría inferirse que el CL fuera mejor con una dosis mayor.

Se encontró un solo ensayo comparando la RTH complementada con RC con la RTH sola realizado por la RTOG.<sup>28</sup> Se reportó una ventaja a favor de la RTH complementada con RC en la metástasis única en cuanto al CL. También la SG fue significativamente mayor con la combinación de RTH y RC, en pacientes con buen pronóstico (edad menor a 65 años, ECRK mayor o igual a 70, tumor primario controlado y ausencia de metástasis extracraneal), con metástasis única no demostrándose en la múltiple. No encontraron diferencias en cuanto al daño neurocognitivo utilizando el Mini-Mental Status Exam (MMSE). Hay que señalar que este examen no es confiable para detectar el daño neurocognitivo. Estos autores no reportaron el riesgo de tener más metástasis cerebrales. Se puede señalar como desventaja que no se reportó la SIF.

Se encontraron 5 ensayos acerca de la comparación entre la RTH complementada con RC versus RC sola.<sup>29-33</sup>

Estos estudios presentaron resultados discrepantes en cuanto a la SG. Roos et al., Aoyama et al., Patil y Pricola et al. y Kocher no mostraron resultados significativos. En tanto Chang et al. encontraron beneficio con la RTH y RC.

El estudio de Roos et al.<sup>29</sup> concluyó prematuramente con una baja muestra (19 pacientes) y ofreció la limitación de no comparar los resultados de la RC con los de la RQ de forma separada.

El grupo de Aoyama evaluó la función neurocognitiva mediante el Mini-Mental Status Exam (MMSE), sin encontrar

diferencias entre los 2 brazos. Sin embargo, estos resultados son cuestionables, pues el MMSE no es una herramienta útil en la valoración del daño neurocognitivo.<sup>34</sup>

Aunque la RTH mejoró el CL en los 4 estudios, estos autores concluyeron que la RC sola debe ser considerada tratamiento de rutina, teniendo en cuenta el favorable resultado neurocognitivo, el menor riesgo de efectos adversos y el hecho de no afectar la SIF de los pacientes.

Como conclusión, la adición de RC a la RTH mejoró ligeramente la SG, el CL y la CV respecto a la RTH sola.

Suh<sup>35</sup> plantea que la inseguridad en la recomendación de la RTH más RC en pacientes con un limitado número de metástasis se debe a la controversia sobre los efectos relativos a la progresión tumoral y la RH sobre la función neurocognitiva. Los que defienden el tratamiento con RC sola plantean que con la asociación de la RC con RTH hay un empeoramiento en la neurocognición y no existen beneficios respecto a la sobrevida media comparada con la RC sola. Ellos prefieren la opción de tratamiento con más RC o RTH subsecuente si la enfermedad progresa. Sin embargo, los que defienden la combinación de la RC con RTH agregan que la progresión de la enfermedad intracraneal (fallo en el CL), es más frecuente en ausencia de RTH y la recurrencia de EMC puede deteriorar la función neurocognitiva más que con los efectos de la RTH.<sup>36</sup>

Como resumen se puede decir que el uso de la RTH adicionada a la RC versus RC o RQ solas en pacientes con enfermedad sistémica estable permanece controvertido. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>37</sup> sugieren 3 opciones terapéuticas diferentes para pacientes con una a tres metástasis resecables y enfermedad sistémica limitada. Las opciones incluyen: 1) RQ seguida de RTH, 2) RC más RTH y 3) RC sola. En casos de enfermedad no resecable puede usarse RTH, RC o ambas. No existe un consenso claro en las recomendaciones terapéuticas para la metástasis única para el Colegio Americano de Radiología<sup>38</sup> debido fundamentalmente al efecto adverso de la RTH sobre la neurocognición.

## CONCLUSIONES

La combinación de RQ y RTH ofreció mayor SG que la RTH sola.

La combinación de RTH y RC ofreció un mejor CL que la RQ y RTH.

La combinación de RTH y RC ofreció un mejor CL y SG que la RTH sola.

No se encontraron diferencias significativas entre la RTH y RC versus RC sola.

Los resultados en cuanto a la neurocognición, frecuencia de muerte neurológica y SIF fueron inconsistentes.

Los diferentes estudios realizados mostraron que el tratamiento óptimo de los pacientes con EMC aún no está bien definido constituyendo aún un tema controvertido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grossman R, Mukherjee D, Chang DC, et al. Predictors of inpatient death and complications among postoperative elderly patients with metastatic brain tumours. *Ann Surg Oncol*. 2011;18: 521–8.
2. Stanford J, Gardner S, Schwartz M, Davey P. Does the surgical resection of a brain metastasis alter the planning and subsequent local control achieved with radiosurgery prescribed for recurrence at the operated site? *British Journal of Neurosurgery*, August 2011; 25(4): 488–491.
3. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf) 2010; Vol. Version 1.2011.
4. Ruge M, Suchorska B, Maarouf M, Runge M, Treuer H, Voges J et al. Stereotactic 125Iodine Brachytherapy for the Treatment of Singular Brain Metastases: Closing a Gap? *Neurosurgery* 2011; 68(5):1209-19.
5. Platta CS, Khuntia D, Mehta MP, Suh JH. Current treatment strategies for brain metastasis and complications from therapeutic techniques: a review of current literature. *American Journal of Clinical Oncology* 2010;33(4):398–407.
6. Smedby KE, Brandt L, Backlund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *British Journal of Cancer* 2009;101(11):1919–24.
7. Meyners T, Heisterkamp C, Kueter JD, et al. Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2010;10:582.
8. 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* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003292. DOI: 10.1002/14651858.CD003292.pub2.
9. Fuentes R, Bonfill X, Exposito 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.).
10. Hatiboglu M, Chang EL, Suki D, Sawaya R, Wildrick D, Weinberg JS. Outcomes and Prognostic Factors for Patients with Brainstem Metastases Undergoing Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery* 2011; 69(4) 796–806.
11. 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.
12. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003869. [DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub2]
13. Zhang X, Zhang, W, Cao WD, Cheng, G, Liu B, Cheng J. A Review of Current Management of Brain Metastases. *Ann Surg Oncol* 2011 DOI 10.1245/s10434-011-2019-2.
14. Friedman W. Linear Accelerator Radiosurgery. En: Chin LS, Regine WF ed. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. Springer; New York. 2008.
15. Yang H, Kano H, Lunsford L, Dade N, Ajay M, Flickinger J et al. What Factors Predict the Response of Larger Brain Metastases to Radiosurgery? *Neurosurgery* 2011; 68(3):682–90.
16. Elliot R, Rush S, Amr M, Mentha N, Spriet J, Ashwatha A, Bernadine D. Local Control of Newly Diagnosed and Distally Recurrent, Low-Volume Brain Metastases With Fixed-Dose (20 Gy) Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery* 2011; 68(4): 921–31.
17. Rogne SG, Rønning P, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K et al. Craniotomy for brain metastases: a consecutive series of 316 patients. *Acta Neurol Scand* 2011; 10 (1111) 1–9.
18. Sawaya R, Wildrick DM. Metastatic Brain Tumors: Surgery Perspective en: Chin LS, Regine WF Ed. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. Springer. 2008.
19. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September] 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
20. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomised trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
21. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583–90.
22. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H et al. The choice of treatment of single brain metastases should be based on extracranial tumour activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 11–17.
23. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP et al. A randomised trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78: 1470–6.
24. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Post-operative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomised trial. *JAMA* 1998; 280: 1485–9.
25. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol*. 2008;87:299–307.
26. Schoggl A, Kitz K, Reddy M, et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142:621–626.
27. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:1169–1176.
28. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1665–1672.
29. Roos D, Wirth A, Burmeister BH et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomised Trans Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol* 2006; 80: 318–22.
30. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiationtherapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483–2491.
31. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:1037–1044.
32. 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].
33. Kocher M, Soffiati R, Abacioglu U, et al. Adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29:134–141.
34. Rades D, Veninga T, Hornung D, Wittkugel O, Schild SE, Gliemroth J. Single Brain Metastasis: Whole-Brain Irradiation Plus Either Radiosurgery or Neurosurgical Resection *Cancer* 2011;000: 1–7.
35. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *The New England Journal of Medicine* 2010;362(12):1119–27.
36. Soon YY, Tham IWK, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD009454. DOI: 10.1002/14651858.CD009454.
37. National Comprehensive CancerNetwork. Central Nervous System Cancers. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf) 2010; Vol. Version 1.2011.
38. Suh JH, Videtic GM, Aref AM, Germano I, Goldsmith BJ, Imperato JP, et al. ACR Appropriateness Criteria: single brain metastasis. *Current Problems in Cancer* 2010;34(3): 162–74.

## COMENTARIO

Los autores del siguiente trabajo han realizado una actualización sobre el tratamiento de las Metástasis Cerebrales únicas, a través de una Revisión Sistemática Cualitativa que incluyó ensayos clínicos aleatorizados comparando los resultados del tratamiento quirúrgico y la Radiocirugía, ambos sin o con radioterapia holocraneana. La aplicación de la herramienta de riesgos de sesgo de Cochrane derivó en una muestra de 14 trabajos sobre 971.

Si bien, este artículo es presentado como actualización, los trabajos analizados son todos previos al 2011. Desde ese entonces y a lo largo de estos tres años han sido publicados trabajos extremadamente importantes y significativos que han mejorado radicalmente nuestros conocimientos sobre la enfermedad aportando evidencia estadística sobre la problemática analizada por los autores y en especial manera para la neurocognición, cuyo análisis en esta actualización arrojó resultados inconsistentes.

Desde que la Asociación Americana de Radiación oncológica publicó en 2012<sup>1</sup> unas Guidelines basadas en la evidencia sobre el tratamiento radiante y quirúrgico de las Metástasis cerebrales, se ha demostrado la existencia de una severa toxicidad tardía y no auto-limitada asociada a la radioterapia holocraneana con una clara repercusión sobre la esfera cognitiva del paciente y su capacidad funcional. La radioterapia holocraneana no demostró mejorar el tiempo de supervivencia global y el tiempo promedio de aparición de esta toxicidad se calcula cerca de los 12 meses sin olvidar que el 30% de los pacientes operados de metástasis siguen vivos al año.

Esta evidencia llevó varios centros en el mundo a no utilizar de manera convencional la radioterapia holocraneana para pacientes con resección quirúrgica o radiocirugía de metástasis única, y al mismo tiempo se comenzaron a buscar métodos capaces de bajar esta toxicidad mediante fármacos<sup>2</sup> o mediante una terapia radiante capaz de evitar áreas cognitivas elocuentes.<sup>3,4</sup>

Uno de los problemas asociados a la no utilización de la Radioterapia holocraneana post radiocirugía o resección quirúrgica, es la disminución del control local<sup>5</sup> y existen varias líneas de estudios que buscan metodologías capaces de mejorar este control.<sup>6,7</sup>

En cuanto a la resección quirúrgica versus la radiocirugía, ambas siguen demostrándose como tratamientos efectivos, no habiendo aparecido artículos randomizados capaces de demostrar la superioridad de alguna de las técnicas.

El artículo está desarrollado metodológicamente muy bien, por lo que sería de mucha utilidad si a la evidencia previa se pudieran adjuntar artículos publicados más recientemente.

Matteo Baccanelli

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tsao MN, Rades D, With A, Lo SS, Danielson BL, Laurie G et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2012; 2 issue3: 210-225.
2. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Weffell JS, Khuntia D, Meyers C et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving Whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013 Oct; 15(10): 1429-1437.
3. RTOG-0933. A Phase II trial of hippocampal avoidance during whole brain radiotherapy for brain metastases. Ongoing Study.
4. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, Sevela O, Prochazka T, Vrzal M et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiation Oncology* 2014; 9: 139.
5. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 134-41.
6. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg* 2009; 110: 730-6.
7. Jarvis LA, Simmons NE, Bellerive M, Erkmen K, Eskey CJ, Glastone DJ et al. Tumor bed dynamics after surgical resection of brain metastases implications for postoperative radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84, 943-8.