



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

**TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DE LAS
METÁSTASIS CEREBRALES**

Autora:

Leire Romero López

Director:

Dr. Francisco Javier Fuertes Vélez

Leioa, a 16 de Abril de 2018.

Agradecimientos

A mi tutor y a todo el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Basurto, por su excelente trato.

A mis padres, por animarme a perseguir mis sueños y ser mi apoyo incondicional durante todos estos años.

A Mireya Cazorla, Oncóloga Médica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, por haberme aportado su experiencia y visión en el manejo de estos pacientes.

A mis amigas Laura, Naiara, María y Joana, mi segunda familia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1-24
1.1 GENERALIDADES.....	1-2
1.2 CLÍNICA	3
1.3 DIAGNÓSTICO E IMAGEN RADIOLÓGICA	3-4
1.4 TRATAMIENTO	4-20
1.4.1 Evolución del tratamiento	5-6
1.4.2 Índices Pronósticos	6-10
1.4.3 Opciones terapéuticas	10-20
1.4.3.1 Tratamiento sintomático	10
1.4.3.2 Cirugía en las Metástasis Cerebrales	10-11
1.4.3.3 Quimioterapia y Agentes Biológicos	11-12
1.4.3.4 Papel de la RT en las metástasis cerebrales	13-19
1.4.3.4.1 Radioterapia Holocraneal (WBRT)	13-14
1.4.3.4.2 Radiocirugía Estereotáxica (SRS)	14-19
1.4.3.4.3 RT Estereotáxica Fraccionada (HFSRT)	19
1.4.4 Resumen opciones terapéuticas de las metástasis cerebrales ..	20
1.5 EFECTOS TÓXICOS DEL TRATAMIENTO EN EL SNC ...	21-24
1.5.1 Toxicidad de las técnicas Radioterápicas	21-23
1.5.2 Toxicidad del tratamiento quimioterápico	23-24
1.5.3 Toxicidad en la combinación de RT y Quimioterapia	24
2. OBJETIVOS.....	24
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	24-25
4. RESULTADOS	26-41
4.1 ¿SRS O WBRT COMO TERAPIA POSTRESECCIÓN QX ÓPTIMA?.....	27-30
4.2 ¿CUÁL ES LA TERAPIA MÁS ADECUADA EN TÉRMINOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL, CONTROL LOCAL, POSIBILIDAD DE	

RECURRENCIA Y EFECTOS ADVERSOS: LA SRS COMO BOOST DE LA WBRT O LA SRS EN SOLITARIO?.....	30-36
4.3.¿QUÉ ES PREFERIBLE, SRS EN SOLITARIO O CIRUGÍA EN SOLITARIO?	36
4.4 TOXICIDAD DE LA WBRT.....	36-37
4.5 ¿LA SRS SE PUEDE USAR EN TODOS LOS PACIENTES CON MX LIMITADAS?.....	38
4.6 ¿LA SRS ES APROPIADA EN PACIENTES CON > 4 METÁSTASIS?.....	38-39
4.7 ¿ES UNA BUENA OPCIÓN REPETIR LA SRS COMO TERAPIA DE RESCATE, EN CASO DE RECIDIVA?	39-40
4.8 ¿EXISTEN ALTERNATIVAS A LA SRS, CUANDO ESTA NO ESTÁ INDICADA, QUE ME PERMITA EVITAR LA WBRT?	40-41
4.9 COSTO-EFECTIVIDAD DE LA SRS	41
5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	41-44
6. ESTRATEGIAS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES	44-48
6.1 PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA	44-46
6.1.1 Preservación del hipocampo	44-45
6.1.2 Neuroprotección durante el tratamiento Radioterápico	45-46
6.2 TERAPIA DIRIGIDA	46
6.3 BIOPSIA LÍQUIDA	46
6.4 TÉCNICAS EFECTIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RADIONECROSIS VS RECURRENCIA TUMORAL Y SU TRATAMIENTO.....	47-48
7. CONCLUSIONES.....	49-52
8. BIBLIOGRAFÍA	53-56
9. ANEXOS	57

1. INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

Las metástasis cerebrales son la neoplasia más común dentro del SNC, suponiendo más de la mitad del total de los tumores cerebrales.¹ Además, son una complicación cada vez más frecuente en los cánceres sistémicos extracraneales y representan una fuente importante de morbimortalidad en estos pacientes. Se estima que entre el 20 – 40% de los pacientes con cáncer sistémico primario desarrollarán metástasis cerebrales durante el curso de su enfermedad.² Por otra parte, la incidencia de la enfermedad cerebral metastásica ha aumentado, con 170.000 nuevos casos diagnosticados cada año, debido a la existencia de tratamientos sistémicos más eficaces que posibilitan un aumento de la supervivencia global y de pruebas de imagen cada vez más sensibles que permiten un diagnóstico precoz.^{1,3}

La fisiopatología y la localización de las metástasis cerebrales van muy unidas. Se ha visto que la mayor parte de lesiones se encuentran en áreas distales de las arterias cerebrales, que son zonas de anastomosis en las que la presión arterial es baja, permitiendo que los émbolos tumorales se precipiten. Esto apoya la teoría de que estas células tumorales se propagan vía hematológica a través de microémbolos. Por ello, casi todas las lesiones se sitúan en la unión entre la sustancia gris y blanca (zona cortico-subcortical), que son áreas donde las arteriolas se estrechan y favorecen la implantación y adherencia de dichos microémbolos. En consecuencia, su distribución se aproxima a la proporción de flujo sanguíneo cerebral, de tal forma que, de promedio, el 85 % de todas ellas son supratentoriales (mayoritariamente en los lóbulos frontal y parietal) y el 15 % aparecerán en fosa posterior.² Cuando las células cancerosas están en relación con las leptomeninges, se produce una meningitis carcinomatosa, lo que empeora el pronóstico de la enfermedad.

Los tumores primarios más frecuentemente encontrados en las metástasis cerebrales son los carcinomas de pulmón (36-64%), mama (15-25%, siendo el primero en mujeres) y melanoma (5-20%), que a pesar de ser el tercero en frecuencia, es el que posee la máxima propensión a metastatizar al cerebro. Otros tumores como el carcinoma renal y el gastrointestinal lo hacen en menor medida. Los carcinomas de ovario y esófago, rara vez generan metástasis cerebrales.^{2,3,4,5} **(Figura 1)**

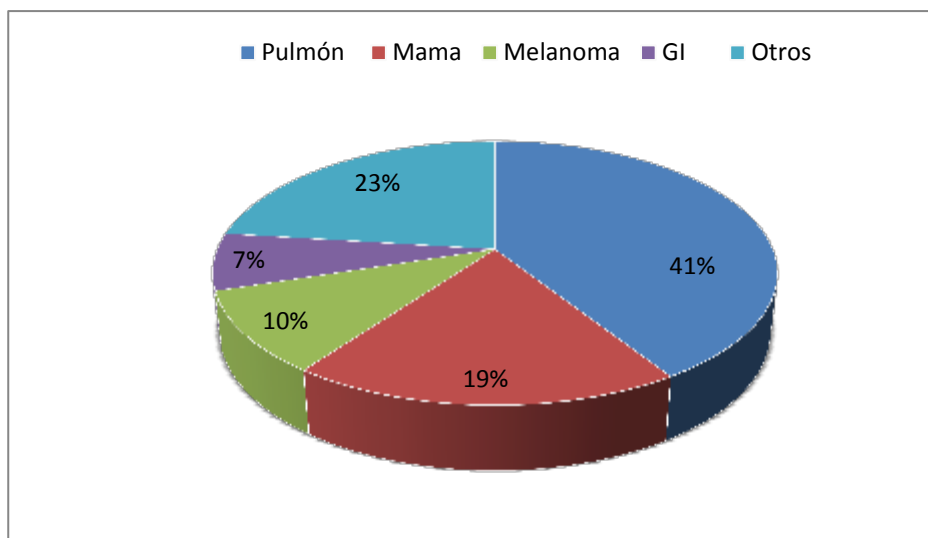


Figura 1: Tipos histológicos más frecuentemente encontrados en las metástasis del SNC, según los tumores primarios de origen.

El tiempo medio entre el diagnóstico de un cáncer primario y la aparición de metástasis cerebrales ronda el año, sin embargo, existen variaciones según el tipo histológico (por ejemplo, en el cáncer de pulmón de célula pequeña se estima en 3 meses, mientras que en el cáncer de mama en 53 meses).^{3,6}

A su vez, las metástasis cerebrales suelen ser únicas en aproximadamente la mitad de los pacientes (siendo los más frecuentes dentro de este grupo el cáncer de mama, riñón y colon) y múltiples en la otra mitad (siendo el carcinoma pulmonar de célula pequeña y el melanoma los más comunes). Dentro de este último grupo, el 30 % de los pacientes presentarán >2 lesiones cerebrales, mientras que tan solo el 11% tendrá metástasis difusas con >4 lesiones. Desafortunadamente, en la actualidad se está viendo cómo la proporción de pacientes con metástasis múltiples está aumentando.^{3,4}

Aun así, y a pesar de lo que pueda parecer, tanto la supervivencia global como la causa de muerte en la mayoría de estos pacientes, vendrá más determinada por el grado de control de la enfermedad sistémica y la efectividad de sus terapias que por la propia enfermedad intracraneal.^{4,7,8}

1.2 CLÍNICA

Puede orientarnos, pero es bastante inespecífica ya que no ayuda a diferenciarla de otras lesiones con efecto masa. Esta dependerá esencialmente de la localización de la lesión cerebral: los tumores supratentoriales pueden causar cefaleas intensas (por aumento de la PIC por efecto masa u obstrucción del LCR) que despiertan al paciente del sueño y que característicamente se ven acentuadas a la mañana, focalidad neurológica, crisis comiciales, déficits cognitivos o del estado mental (depresión, apatía, agresividad, somnolencia, confusión...); mientras que los infratentoriales pueden generar ataxia, diplopía, disartria, disfagia e hidrocefalia.³

1.3 DIAGNÓSTICO E IMAGEN RADIOLÓGICA

El método de elección para el diagnóstico de las metástasis cerebrales es la RMN con gadolinio, ya que es una prueba muy sensible, en especial para lesiones de fosa posterior. Esta técnica de imagen es capaz de detectar lesiones de hasta 0,5 cm, por lo que en más del 20% de las lesiones clasificadas como solitarias en el TC serán múltiples en una RM posterior. Además, es muy útil a la hora de planificar el abordaje quirúrgico y para facilitar posteriormente la resección o biopsia tumoral mediante neuronavegación.

La punción lumbar es útil en el diagnóstico de meningitis carcinomatosa, pero se desestima como método diagnóstico de rutina en los tumores del SNC si antes no hemos descartado una lesión ocupante de espacio, debido al riesgo incrementado de herniación.³

Si una vez diagnosticada la metástasis cerebral se desconoce el origen del tumor primario, se debe llevar a cabo un estudio de extensión para facilitar su localización. Éste, será pedido a criterio del facultativo según la sospecha del tipo tumoral, contando así por ejemplo con la Rx de tórax, el TC *Total Body*, la RM, el PET, la mamografía, la gammagrafía ósea, entre otros.

En cuanto a la imagen radiológica, las metástasis cerebrales son lesiones perfectamente delineadas con tamaño limitado e infiltran mínimamente el tejido

cerebral sano circundante.⁴ Se caracterizan por presentar un edema vasogénico perilesional importante, aunque es variable. A su vez, la zona de captación del contraste radiológico puede ser anular o difusa. En ocasiones, podremos apreciar áreas hemorrágicas, siendo las más propensas las metástasis de cáncer de pulmón, tiroides, coriocarcinoma, melanoma y riñón.²

Aunque la apariencia radiográfica es a menudo inespecífica y esa característica captación con refuerzo “en anillo” requiera hacer diagnóstico diferencial con otras patologías con imagen similar; como en casos de infección (abscesos y toxoplasma), lesiones desmielinizantes, necrosis postradiación o en tumores cerebrales primarios (glioblastomas o linfomas), rara vez se necesita biopsia para su diagnóstico, porque suele bastar con una prueba de imagen en el contexto de una clínica compatible. Sin embargo, existe un 10 % de pacientes en los que el debut de la neoplasia sistémica se manifiesta por sus metástasis cerebrales y si no se cuenta con un sitio accesible para obtener una muestra de biopsia, habrá que extirpar la lesión cerebral con fines diagnósticos.²

Cabe señalar que si en el TC se evidencia una lesión supratentorial solitaria y el paciente tiene antecedentes oncológicos, en el 90% de los casos suele ser una metástasis cerebral. Cuando no existen antecedentes y el estudio de extensión es negativo, hay que tener en cuenta que en un 7% de los casos la lesión será metastásica.

1.4 TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS CEREBRALES

En la actualidad, el tratamiento de las metástasis cerebrales supone un gran desafío en el intento por controlar/frenar la progresión de la enfermedad, el deterioro del estado cognitivo y de calidad de vida y en el esfuerzo por limitar la morbilidad asociada al tratamiento.⁴

Con los avances en cuanto a técnicas de imagen (que permiten el diagnóstico en pacientes con nulos o mínimos síntomas) y las mejoras en las terapias sistémicas y radioterápicas, la meta del tratamiento ha pasado de ser meramente sintomático al

intento de la consecución de un control tumoral local prolongado evitando los efectos secundarios a largo plazo.⁴

El tratamiento óptimo de las metástasis cerebrales es multifactorial, dependiendo de factores del propio paciente, que incluyen la situación funcional (medido a través del *Karnofsky Performance Status*: $\geq 70\%$ vs $< 70\%$), la edad (< 65 años vs ≥ 65 años) y la comorbilidad asociada; y de factores relacionados con el tumor, como son el número y volumen de las metástasis cerebrales, su localización y la actividad del cáncer sistémico.

1.4.1 Evolución del tratamiento

Anteriormente al uso de la radioterapia, los tratamientos estaban encaminados al control de la sintomatología y con la administración de corticoesteroides las tasas de supervivencia eran nefastas, oscilando entre uno y dos meses.

En 1970, la opción terapéutica estándar de las metástasis cerebrales era la Radioterapia Holocraneal (*Whole Brain Radiotherapy* -WBRT). Con la adición de la WBRT a los corticoesteroides, se logró ampliar la mediana de supervivencia de tres a seis meses.⁹

Sin embargo, en esta última década, el uso de la WBRT ha disminuido notablemente, debido a que su toxicidad no es autolimitada y puede traer severas consecuencias en la producción de degeneración cognitiva irreversible; tales como leucoencefalopatía, pérdidas de memoria, disfunción emocional o demencia.

Debido a los graves efectos secundarios antes mencionados, se desarrollaron otras alternativas de tratamiento, como la Radiocirugía Estereotáxica (*Stereotactic Radiosurgery*-SRS). Esta es menos invasiva que la cirugía convencional, permitiendo un menor tiempo de estancia hospitalaria. Comparada con la WBRT, se expone menor volumen de tejido sano generando menor toxicidad y además proporciona un excelente control local tumoral. Desafortunadamente, sigue existiendo riesgo de desarrollo de enfermedad a distancia fuera del área radiada.^{8,}

Por todo ello, la combinación de técnicas radioterápicas en solitario o en adyuvancia a la cirugía, ha posibilitado un incremento notable de la supervivencia en términos globales.

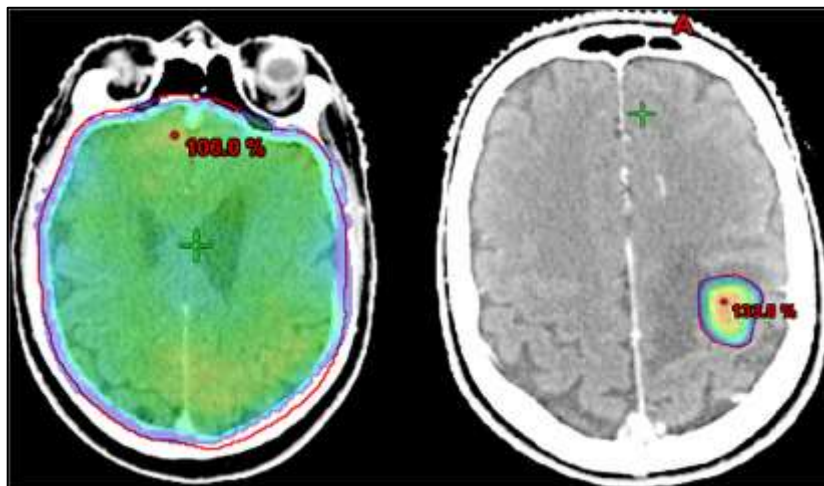


Figura 2. *Planning –TC:* diferencias en la distribución de dosis entre la WBRT (izquierda) y la SRS (derecha).

1.4.2 Índices Pronósticos de las metástasis cerebrales del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG)

Es importante señalar que los pacientes con metástasis cerebrales forman parte de una población muy heterogénea (amplio espectro en número, tamaño, localización de las lesiones y actividad extracraneal) hecho que tiene implicaciones directas en el tipo de tratamiento a emplear. Con el fin de estratificar mejor estos pacientes, se han propuesto varios sistemas de puntuación numérica.

Estos Índices Pronósticos pueden ayudar a los clínicos en la selección de pacientes con una supervivencia esperada más larga, que potencialmente pueden experimentar los efectos tardíos de la WBRT y que por lo tanto se beneficiarían de la SRS.^{3, 17, 18}

-RPA (Gaspard et al 1997)

El *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) utilizó datos de tres ensayos clínicos aleatorizados y fue diseñado para explicar las diferencias en la supervivencia dividiendo a los pacientes en subgrupos pronósticos. La ventaja que posee es que es fácil de manejar, empleándose en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Basurto.

		Mediana supervivencia
CLASE I	Edad < 65 años, Karnofsky ≥ 70, tumor primario controlado, no metástasis extracraneales.	7.1 -13.5 meses si 1 Mx 6.0 meses Mx múltiples
CLASE II	Edad ≥ 65, Karnofsky ≥ 70, tumor primario no controlado, presencia metástasis extracraneales.	4.2-8.1 meses si 1 Mx 4.1 meses Mx múltiples
CLASE III	Karnofsky < 70	2.3 meses

Tabla 1: Clases Pronósticas según RPA

- SIR (Weltman et al 2000)

Más tarde, el *Score Index for Radiosurgery in Brain Metastasis* (SIR) fue diseñado específicamente para pacientes que se someten a Radiocirugía. Aunque es similar al RPA, el SIR también incorpora el número de metástasis y el volumen tumoral de mayor tamaño.

PUNTUACIÓN	EDAD	KPS	ENF.SISTÉMICA	VOL T. MÁXIMO (CM)	Nº LESIONES
0	≥ 60	≤ 50	Progresión	>13	≥ 3
1	51-60	51-70	Resp. parcial / estable	5-13	2
2	≤ 50	> 70	Resp. completa	<5	1

Tabla 2: Escala SIR

- **BSBM (Lorenzoni et al 2006)**

El *Basic Score for Brain Metastasis* (BSBM) se extrajo de una cohorte de pacientes que se sometieron a radiocirugía con bisturí *gamma*. Aunque en gran medida no tiene en cuenta factores tumorales como el SIR, proporciona el marco analítico más simplificado.

VARIABLES	PUNTUACIÓN	
	0	1
<i>Karnofsky PS</i>	50-70	80-100
Control primario del tumor	NO	SÍ
Metástasis extracraneales	SÍ	NO

Tabla 3: Escala BSBM

- GPA y DS-GPA (Sperduto et al 2008 y 2010)

Posteriormente, el *Graded Prognostic Assessment* (GPA) fue una modificación del RPA, basado en datos de 5 ensayos clínicos aleatorizados del RTOG: 7916, 8528, 8905, 9104 y 9508, que demostraron que el número de metástasis era pronóstico. Al hacerlo, se eliminaron parámetros como el control sistémico de la enfermedad (relativamente subjetivo) y el volumen tumoral (que puede variar en función de la realización de tratamientos previos). Como resultado, este Índice Pronóstico incluye la edad, el KPS, el número de metástasis intracraneales y la presencia de metástasis extracraneales.

Finalmente, debido a la heterogeneidad de los pacientes con puntuaciones de GPA similares, se formuló un GPA de diagnóstico específico: **DS-GPA**, examinando los tipos de tumores individuales como factor pronóstico independiente. Subcategorizando a los pacientes por el tipo histológico del tumor primario, el DS-GPA ofrece un mayor valor pronóstico para tumores tales como el cáncer pulmonar, melanoma, el carcinoma renal de células claras, el carcinoma de mama y el gastrointestinal.

GPA	Significant prognostic factors	GPA scoring criteria				
NSCLC/SCLC	Age	0	0.5	1		
	KPS	<70	70-80	>80		
	ECM	Present	-		Absent	
	IBM	>1	2-3	1		
Melanoma/KC	KPS	0	1	2		
	KPS	<70	70-80	90-100		
	IBM	>1	2-3	1		
Breast cancer	KPS	0	0.5	1.0	1.5	2.0
	ER/PR/Her2	Triple negative		ER/PR + Her2 -	ER/PR - Her2 +	Triple positive
	Age	≥ 70	< 70			
	KPS	0	1	2	3	4
GI	KPS	<70	70	80	90	100

Sperduto et al, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2010;77:835-81

Diagnosis	Overall median survival (mo)	Diagnosis-specific GPA			
		GPA: 0-1 Median survival (mo)	GPA: 1.5-2.0 Median survival (mo)	GPA: 2.5-3.0 Median survival (mo)	GPA: 3.5-4.0 Median survival (mo)
NSCLC	7.0	3.0	5.5	9.4	14.8
SCLC	4.9	2.8	4.9	7.7	17.1
Melanoma	6.7	3.4	4.7	8.8	13.2
Renal cell	9.6	3.3	7.3	11.3	14.8
GI	5.4	3.1	4.4	6.9	13.5
Breast	13.8	3.4	7.7	15.1	26.3
Total	7.2	3.1	5.4	9.6	16.7

Sperduto et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78(suppl):S6-S7

Tabla 4: Escala GPA (izquierda) y DS-GPA (derecha).

1.4.3 Opciones terapéuticas

En la actualidad, los pilares del tratamiento de las metástasis cerebrales se basan en la Terapia Local (que incluye Cirugía y Radiocirugía Estereotáxica), la Radioterapia Holocraneal y las terapias sistémicas, que se emplearán en diferentes combinaciones según las características del paciente, el número, tamaño y localización de las metástasis.

El cómo combinarlas y qué administrar ha sido y sigue siendo objeto de controversia en la actualidad, especialmente en los últimos años, ya que con los nuevos avances en las técnicas y los ensayos clínicos que van surgiendo, se ha cambiado la visión de tratamiento del enfermo oncológico, por lo que estas disquisiciones serán analizadas en detalle en apartados posteriores.

1.4.3.1 Tratamiento sintomático

Se basa principalmente en el uso de esteroides y anticonvulsivantes. Los esteroides, principalmente la dexametasona, se utilizan para reducir el edema perilesional, consiguiendo disminuir la presión intracraneal, siendo necesarios antes y después de la técnica radioterápica.⁴ En cuanto a los anticonvulsivantes, solo deben administrarse en pacientes con crisis convulsivas, evitando su uso profiláctico, excepto en aquellos sometidos a resección quirúrgica de la metástasis cerebral y durante un corto periodo de tiempo.^{3,19}

1.4.3.2 Cirugía en las metástasis cerebrales

La resección quirúrgica se emplea en las siguientes situaciones:^{4,12}

- En lesiones grandes en fosa posterior.
- En situaciones de compresión tronco-encefálica y en metástasis hemorrágicas sintomáticas, ya que proporciona una liberación inmediata del efecto masa y del edema perilesional, mientras que al mismo tiempo limita el uso de corticoesteroides.

- Cuando se requiere una confirmación histológica de la enfermedad cerebral metastásica, ya que incluso en pacientes con un cáncer primario conocido, una nueva lesión cerebral puede ser no metastásica en el 10 % de los casos.
- En la confirmación histológica de enfermedad recidivante.

Los pacientes candidatos son aquellos con lesiones únicas, accesibles y en áreas no elocuentes, con enfermedad sistémica controlada y un buen *Performance Status* ($PS \geq 70\%$).⁴

Las contraindicaciones incluyen:

- Tumor radiosensible (pulmón y mama).
- Esperanza de vida del paciente < 3 meses.
- Lesiones múltiples o inaccesibles.

En los casos en los que esté indicada la cirugía, está recomendada la aplicación de técnicas radioterápicas adyuvantes sobre el lecho quirúrgico, debido a la alta probabilidad de recurrencia local en esta zona (hasta un 50% sin radioterapia), ya que con la cirugía en solitario no se suelen obtener los márgenes de seguridad adecuados.^{12,13}

1.4.3.3 Quimioterapia y agentes biológicos¹⁹

Los fármacos sistémicos no son empleados de rutina en el tratamiento de las metástasis cerebrales, debido a la dificultad de penetración de la barrera hematoencefálica y a la dependencia de la quimiosensibilidad del tumor.

Sin embargo, cabe señalar tipos histológicos altamente quimiosensibles, como los tumores de células germinales, el cáncer de mama y sobre todo, el cáncer de pulmón microcítico, en el que la terapia sistémica podría ser considerada como tratamiento de primera línea.

Están surgiendo datos que muestran que la reactividad de las metástasis cerebrales se ha visto asociada a la presencia de mutaciones activadoras en el dominio tirosín-quinasa del gen del EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico), de

ahí que los antineoplásicos que lo tienen como diana, como el *gefitinib* y el *erlotinib*, consigan respuestas en pacientes con metástasis de pulmón.

Los antiangiogénicos anti-VEGF, como el *bevacizumab*, también pueden ser eficaces en el tratamiento de las metástasis en del SNC.

En cuanto al melanoma con mutación BRAF V600, el *dabrafenib* y *vemurafenib* han mostrado buena respuesta intracraneal. Gracias a los avances en inmunoterapia, están surgiendo nuevas opciones como el *ipilimumab* (anti CTLA-4) para este tipo de tumor.

En el caso del cáncer de mama, se ha observado que el inhibidor dual de EGFR y HER2 *lapatinib*, administrado junto con *capecitabina*, ha mostrado actividad en pacientes con tumores HER2 positivo permitiendo menores tasas de progresión en el SNC.

También se ha visto que la adición de terapias dirigidas a la RT holocraneal como tratamiento de primera línea ha demostrado prolongar el tiempo de recurrencia o incremento de la respuesta radiológica en algunos estudios con *temozolomida*, pareciendo particularmente útil en los pacientes con melanoma metastásico, aunque no mejora la supervivencia frente a la RT sola.

<u>Limited (1–3) Metastatic or Multiple (>3) Metastatic Lesions</u>
• Recurrent Disease ¹
‣ Treatment as per the regimens of the primary tumor
‣ Carmustine wafer ⁵⁹
‣ Temozolomide 5/28 schedule
‣ High-dose methotrexate ^{60,61} (breast ⁶⁰ and lymphoma)
‣ Capecitabine ± lapatinib, ^{62,63} cisplatin, ^{64,65} etoposide ^{64,65} (breast) ⁶⁶⁻⁷⁰
‣ Topotecan (small cell lung)
‣ Ipilimumab (melanoma) ⁷¹
‣ BRAF inhibitors (melanoma)
◊ Dabrafenib ⁷²
◊ Vemurafenib ⁷³

Tabla 5: exposición de las diferentes terapias sistémicas según su histología en el tratamiento de las metástasis cerebrales.³²

1.4.3.4 Papel de la Radioterapia en las metástasis cerebrales

Debido a que las terapias sistémicas carecen de eficacia o penetran pobremente la barrera hemato-encefálica, la cirugía y la radioterapia se consideran los pilares del tratamiento de las metástasis cerebrales.¹²

Antes, la mediana de supervivencia sin tratamiento se estimaba en un mes. Actualmente con las técnicas radioterápicas disponibles ha aumentado a 3-12 meses², abriendo una ventana en el pronóstico sombrío de estos pacientes.

1.4.3.4.1 Radioterapia Holocraneal (*Whole Brain Radiotherapy*-WBRT)

Durante décadas ha sido el tratamiento clásico de las metástasis cerebrales. Sus objetivos son el control a distancia de la enfermedad (debido a la posible siembra microscópica tumoral en el tejido perilesional) y la obtención de una paliación rápida.

Está indicado para pacientes con:

- Metástasis múltiples (>4).
- *KPS* <70.
- Esperanza de vida < 3 meses.
- Tumores radiosensibles (germinoma, linfoma, cáncer de pulmón de célula pequeña y mama).

La eficacia de este tratamiento va muy unida al tipo histológico del tumor y su radorresistencia, siendo el melanoma o el tumor de células renales no candidatos a la WBRT.

Existen varios esquemas de dosis, pero la más utilizada es la de 30 Gy en fraccionamientos de 300cGy/día, con un total de 10 días de tratamiento, descansando los fines de semana.²

Los mayores inconvenientes de esta técnica son los graves efectos secundarios que produce, sobre todo en el deterioro neurocognitivo y en calidad de vida. Además, es una técnica más incómoda para el paciente, al tener que desplazarse varias

veces al hospital y supone un cese del tratamiento sistémico durante mayor tiempo, lo que puede ir en detrimento del control de la enfermedad extracraneal.

1.4.3.4.2 Radiocirugía Estereoatáctica (*Stereotactic radiosurgery* -SRS)

El término radiocirugía fue acuñado por primera vez por el neurocirujano sueco *Lars Leksell* en 1951. El concepto más actual la define como una técnica de radiación de alta precisión (milimétrica) que consiste en la entrega de altas dosis por fracción a un volumen intracraneal pequeño y bien definido, localizado por medio de un sistema de estereoataxia y aplicado por medio de múltiples haces de radiación concéntricos. De este modo, permite concentrar la radiación en el volumen blanco de tal forma que la caída de dosis en la periferia es muy rápida, por lo que las estructuras cercanas a este reciben una dosis mínima, con escasa toxicidad.^{13, 14, 15}

Entre las aplicaciones más frecuentes de la radiocirugía se encuentran, a parte de las ya mencionadas metástasis cerebrales, las malformaciones arteriovenosas, neurinomas del acústico, meningiomas, gliomas, adenomas pituitarios, craneofaringiomas, tumores de la región pineal, cordomas, carcinoma nasofaríngeo o lesiones funcionales como la neuralgia del trigémino, Parkinson y epilepsia.¹⁵

La selección del paciente es importante a la hora de aplicar la Radiocirugía, valorando su riesgo-beneficio, estando indicada en las siguientes situaciones:

- Tumores ≤ 3 cm de diámetro máximo, sin efecto masa o hidrocefalia asociada.
- Número de metástasis limitadas, comprendidas entre 1-3 ó 4.
- Lecho quirúrgico pequeño.
- A una distancia de seguridad de la vía óptica óptima de 4-5 mm.
- *Karnofsky Performance Status* ≥ 70 %.
- Enfermedad local o sistémica controlada.

Por todo ello, no estará indicada pacientes con metástasis múltiples > 4 y en lesiones ≥ 4 cm de diámetro máximo, quedando como contraindicaciones absolutas todas aquellas lesiones próximas a estructuras críticas (como el quiasma óptico o tronco encéfalo) si la dosis total requerida es mayor de 12 Gy.¹³

Aunque clásicamente se recomienda que de 1 a 3 metástasis cerebrales sean tratadas con SRS, más adelante veremos que con los últimos ensayos realizados este punto no es del todo cierto.

Los sistemas y aparatos que actualmente se utilizan para la radiocirugía son el bisturí de rayos Gamma o *Gamma Knife*, el ciclotrón o *Proton Beam* que emplea haces de protones y el acelerador lineal (*LINAC*) que suministra rayos X de alta energía, existiendo múltiples tipos como el *Novalis Tx*, *X-Knife*, *Axisse* y *CyberKnife*.¹⁵

Aunque diferentes en diseño y funcionamiento, todos los sistemas de radiocirugía requieren realizar una serie de pasos bien establecidos a lo largo de todo proceso para asegurar que la precisión en el posicionamiento del paciente, en el cálculo de dosis y en la seguridad sean extremadamente altos:

1. Inmovilización

Históricamente, la inmovilización se realizaba de forma invasiva mediante la colocación un marco estereotáxico fijado con tornillos metálicos sobre la cabeza del paciente, al que se incorporaba unos marcadores fiduciales para proporcionar las coordenadas estereotáxicas y localizar el objetivo. El dolor, el riesgo de sangrado e infección y la necesidad de anestésicos locales y ansiolíticos, unido a que únicamente era aceptable para la radiocirugía de una única sesión, hicieron que con el paso de los años se introdujeran precisos sistemas no invasivos tales como las mascarillas termoplásticas o los dispositivos con bloque de mordida, que se individualizan para cada paciente (**Figura 3**). Esta menor invasividad, ha sido posible gracias a la incorporación de guías por imagen durante la administración del tratamiento.⁴



Figura 3. Dispositivos de inmovilización: marco empleado en el *Gamma Knife* (izquierda), máscara termoplástica (derecha sup), dispositivo con bloque de mordida (derecha inf).

2. Localización y definición del volumen blanco

Como hemos mencionado anteriormente, la precisión en la inmovilización del paciente así como la alta reproducibilidad de una sesión a otra (en caso de multifraccionamiento) permite asegurar una buena cobertura del volumen diana proyectado, conocido como PTV o *Planning Target Volume*.^{4, 14} Como la zona de infiltración perilesional es pequeña, el CTV (*Clinical Target Volume*)–GTV (*Gross Target Volume*) debe encontrarse en el rango de 0-1mm. Así mismo, el CTV-PTV dependerá de la técnica utilizada y debe situarse entre los 0-2mm.⁴

Para la definición de los volúmenes diana se emplea la RMN (con secuencias en T1 y T2 pregadolinio, T1 postgadolinio, T2 y FLAIR) junto con el TC, que han de ser realizadas en una fecha lo más próxima posible a la prevista para la sesión de radioterapia (no más de tres semanas de intervalo).¹⁶ **(Figura 4)**

A su vez, la integración de estas imágenes funcionales y la tractografía en la planificación del tratamiento puede resultar útil en la protección de las áreas de elocuencia. 4,14

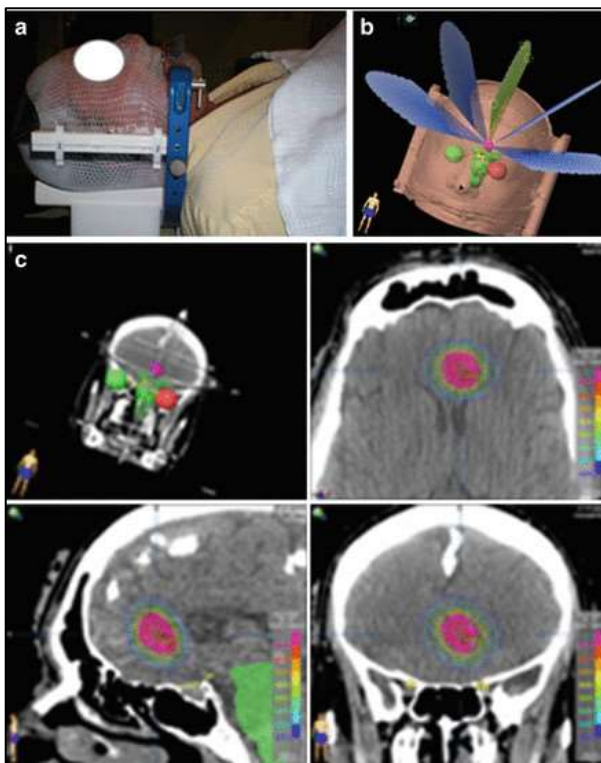


Figura 4. Ejemplo de inmovilización del paciente y configuración del campo para la SRS a través de arcos conformacionales dinámicos en el tratamiento de una metástasis del lóbulo frontal izquierdo. (a) Máscara de *U-frame* personalizada, (b) múltiples trayectorias de arco y (c) representación 3D de distribución de dosis para secciones transversales axiales, coronales y sagitales.

3. Planificación del tratamiento

Mediante la utilización del *software* de un ordenador especializado conectado al aparato de radioterapia, se planifica el cálculo de dosis, el tamaño de los colimadores y el número de isocentros para dar la radiación óptima al tumor y minimizar la dosis a los tejidos sanos circundantes.

4. Administración de la dosis y dosis máximas estándares recomendadas

La dosis media administrada suele oscilar en el intervalo comprendido entre los 15-24 Gys, en una única sesión.

Con el fin de limitar la toxicidad de las metástasis voluminosas o próximas a un órgano de riesgo, existen una serie de dosis totales recomendadas por el protocolo RTOG 90-05, en función del tamaño de la cavidad: ⁶

<p><i>Lesiones <20mm diámetro: 24Gy</i></p> <p><i>Lesiones entre 21-30mm diámetro: 18 Gy</i></p> <p><i>Lesiones >30mm diámetro: 15 Gy</i></p>

En cuanto a las estructuras críticas que nos podemos encontrar y su máxima dosis tolerable:

<p><i>Nervio óptico: 8Gy</i></p> <p><i>Tallo cerebral y vía visual: 12 Gy</i></p> <p><i>Área de Broca, área de Wernicke, vía motora: 15 Gy</i></p> <p><i>Nervios craneales V, VII, VIII: 18 Gy</i></p> <p><i>Nervios craneales III, IV y VI (dentro del seno cavernoso): 20 Gy</i></p> <p><i>Diencéfalo: 18-20 Gy</i></p>

5. Seguimiento

El seguimiento posterior a la realización de la SRS es importante para evaluar la respuesta tumoral y la detección precoz de nuevas metástasis, especialmente cuando la WBRT se ha omitido como tratamiento de primera línea. Por ello, se recomienda la realización RMN seriadas con contraste cada 3 meses y en caso de que se prevea una recurrencia temprana, el intervalo se debe acortar a 6-8 semanas. La realización de las RMN seriadas con el objetivo de detectar lesiones asintomáticas se traduce en un gran beneficio clínico (ya que lesiones más

evolucionadas en fase sintomática conllevan un peor pronóstico) y puede conllevar un ahorro de costes. ⁴

Unas de las ventajas que ofrece el empleo de la SRS es que después del tratamiento, el paciente podrá iniciar más rápidamente su terapia sistémica, lo que tiene el potencial de poder incrementar la supervivencia a largo plazo. ¹²

1.4.3.4.3 Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (*Hypofractionated Stereotatic Radation Teraphy- HFSRT*)

Modalidad de Radioterapia Estereotáxica cuyo fraccionamiento posibilita su empleo en situaciones en las que la SRS no es susceptible, logrando un control local y un mantenimiento de la independencia funcional similar a esta, con mayor respeto del tejido sano circundante.

Por ello, es especialmente útil en:

- Lesiones individuales >3-4 cm con volumen total <15ml, con el fin de generar menor toxicidad en lesiones de mayor tamaño.
- No se ve limitada por áreas elocuentes ni lecho quirúrgico (a diferencia de la SRS).
- Distancia de seguridad de la vía óptica indiferente (a diferencia de la SRS).

Su dosis se administra con hipofraccionamientos variables, pudiendo oscilar entre los 30-35 Gy en 7 fracciones ó 30-40 Gy en 10 fracciones. Sin embargo, esta técnica no está exenta de efectos adversos, con un 2-15 % de riesgo de radionecrosis, siendo este porcentaje menor que la SRS. ⁷

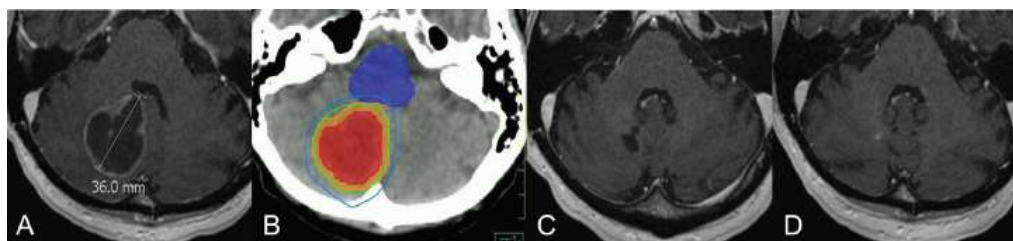


Figura 5: RMN de metástasis voluminosa en región cerebelosa derecha de C. pulmón. En esta se observa cómo gracias a la HFSRT, el 100% (línea verde) y el 80% (línea azul) de la dosis se administra al grueso tumoral, evitándose la radiación al tronco-encéfalo (círculo azul).

1.4.4 Resumen de las opciones terapéuticas en las metástasis cerebrales

A continuación, se expone una tabla-resumen (**Tabla 6**) de las indicaciones, contraindicaciones y dosis recomendadas en las diferentes posibilidades de tratamiento de las metástasis cerebrales:

	CIRUGÍA	WBRT	SRS	HFSRT
PACIENTE CANDIDATO	Enf. sistémica controlada KPS $\geq 70\%$ Únicas, accesibles Áreas no elocuentes	Esperanza de vida < 3 meses KPS < 70 %	Enf. sistémica controlada KPS $\geq 70\%$	Enf. sistémica controlada KPS $\geq 70\%$
INDICACIONES	Lesiones grandes (>3-4cm) fosa posterior Compresión TE y Mx hemorrágicas sintomáticas Requerimiento confirmación histológica Mx Confirmación histológica de enfermedad recidivante	Lesiones grandes (>3-4cm) no susceptibles de Qx Mx múltiples (>4) Tumores radiosensibles (germinoma, linfoma, pulmón cel.pequeña) Enfermedad leptomenígea	Lesiones <3 cm, sin efecto masa o hidrocefalia Número de metástasis 1-3 ó 4 Lecho Qx pequeño Distancia de seguridad VO 4-5 mm No limitada por radiosensibilidad/radiorresistencia	Lesiones individuales >3-4 cm pero con Volumen Total <15ml No limitado por áreas elocuentes ni lecho Qx Distancia de seguridad de VO indiferente
CONTRAINDICACIONES	Radiosensibilidad (pulmón célula pequeña y mama) Esperanza vida < 3 meses Lesiones múltiples o inaccesibles	Radiorresistencia (melanoma y células renales)	Mx múltiples (>4) Lesiones ≥ 4 cm Próximas a estructuras críticas si la dosis total requerida >12 Gy	
DOSIS RECOMENDADA RTOG		30 Gy con fr 300cGy/ día	15-24 Gy en sesión única	30-35 Gy en 7 fr ó 30-40 Gy en 10 fr

Tabla 6: Indicaciones, contraindicaciones y dosis en la terapéutica de las metástasis cerebrales.

1.5 EFECTOS TÓXICOS DEL TRATAMIENTO EN EL SNC.

1.5.1 Toxicidad de las técnicas radioterápicas.¹

- Aguda

Se produce una trasgresión de la barrera hemato-encefálica que genera intensificación del edema y de la PIC, hecho que por lo general se manifiesta en forma de cefalea, letargo, náuseas y vómitos. Esta situación se puede evitar y combatir con la administración de glucocorticoides. También se pueden observar alteraciones cutáneo-mucosas tales como dermatitis, alopecia y mucositis.

- Temprana (<90 días)

Por lo común se manifiesta de semanas a meses tras la radiación craneal y es posible que provenga de la desmielinización focal del tejido. Puede ser asintomática o asumir la forma de empeoramiento o reaparición de un déficit neurológico preexistente. En la RMN/TC puede remedar a la lesión tumoral, pero no es más que producto de la inflamación y de restos necróticos producidos por un tratamiento eficaz. Como efectos tóxicos menos frecuentes, se encuentra el síndrome de somnolencia (más frecuente en niños) caracterizado por un letargo excesivo.

- Tardía (>90 días)

Son más graves porque suelen ser irreversibles y ocasionan graves déficits neurológicos. En el tejido cerebral, las más frecuentes son la necrosis postradiación y la leucoencefalopatía:

- La *necrosis postradiación* se muestra radiológicamente como una masa de tejido necrótico con mayor captación de contraste en la RMN/TC que puede acompañarse de edema intenso. Las manifestaciones clínicas incluyen convulsiones y focalidad neurológica atribuibles a la localización de la masa necrótica. La imagen radiológica puede ser idéntica a la pseudoprogresión (**Figura 5**) y a menudo suelen ser difíciles de diferenciar, pero a diferencia de esta última suele ser hipometabólica en el PET y muestra menor riego en las secuencias de

perfusión de la RMN. En cuanto a los tratamientos disponibles, no existe tratamiento “curativo” pero sí se pueden paliar sus efectos mediante el uso de glucocorticoides a altas dosis durante al menos un mes, pentoxifilina, *bevacizumab* o cirugía.^{13,14}

En la SRS, el riesgo de radionecrosis sintomática va a depender del volumen de tejido cerebral que haya recibido una dosis de ≥ 12 Gy (V12Gy); siendo casi nulo si el volumen es $< 3.4 \text{ cm}^3$ y $> 10\%$ si es $> 8.5 \text{ cm}^3$.^{13,14} Además de la dosis, el fraccionamiento y el volumen radiado previamente mencionados, también se consideran como factores de riesgo la duración del tratamiento, la quimioterapia y radiación previa y el sexo masculino.²⁷

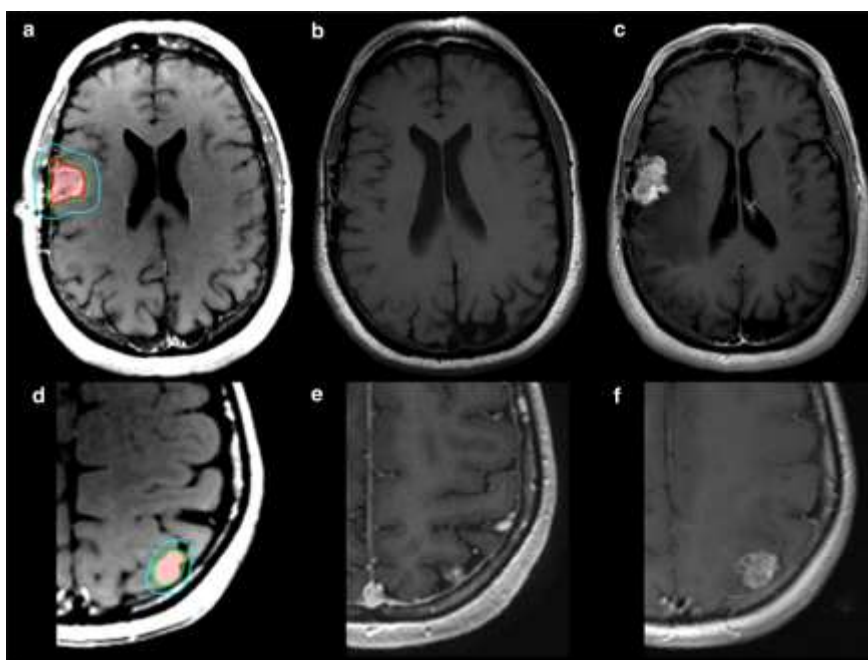


Figura 5. Muestra la dificultad para distinguir entre radionecrosis (c) y pseudoprogresión (f). **Imágenes superiores (a-c):** (a) Corresponde a una cavidad posquirúrgica en la región frontal derecha tratada con SRS (b) RMN de seguimiento realizada 1.8 años después, sin alteraciones. (c) Aparición de necrosis postradiación 3.5 años post-SRS. **Imágenes inferiores (d-f):** (d) Metástasis circunscrita en región parietal izquierda tratada con SRS. (e) RMN de seguimiento mostrando control tumoral local 2.5 años después de la SRS (f) RMN que evidencia recurrencia local metastásica 3.8 años post-SRS.

- La *leucoencefalopatía* se advierte con mayor frecuencia tras la WBRT que con la SRS. En las secuencias T2 o FLAIR se observa una intensificación difusa de señal en toda la sustancia blanca, de predominio periventricular y a menudo bilateral y

simétrico. Genera progresivamente déficits cognitivos, trastornos locomotores y en casos avanzados, incontinencia esfinteriana.

Aun así, se ha demostrado que la mayor causante de estos déficits es la recurrencia de la metástasis cerebral y no la propia técnica radioterápica.

Otros efectos neurotóxicos tardíos comprenden disfunción endocrina si se incluyó a la hipófisis o hipotálamo en el área de radiación. Además, la RT acelera la aterosclerosis, que puede causar apoplejía por vasculopatía intracraneal. También es preciso señalar que años después de aplicar la RT puede surgir una neoplasia inducida por radiación.

AGUDOS(<90 días)	SUBAGUDOS	CRÓNICOS(>90días)
Encefalopatía aguda Edema cerebral Náuseas y vómitos Dermatitis Alopecia Mucositis	Somnolencia Cefalea Déficit de memoria Déficit neurológicos	Necrosis Leucoencefalopatía Deterioro cognitivo Ictus Retinopatía Cataratas Endocrinopatía Sordera Ceguera Tumor radioinducido

Tabla 7: Tabla-resumen de los principales efectos tóxicos de la Radioterapia en base a su cronología.

1.5.2 Toxicidad del tratamiento quimioterápico ¹

La frecuencia de neurotoxicidad ocupa un segundo lugar después de la mielosupresión como efecto tóxico que limita las dosis usadas de dichos fármacos. Son diversos los quimioterápicos que causan neuropatía periférica, difiriendo según el tipo. La encefalopatía y las convulsiones también son efectos tóxicos

frecuentes de los antineoplásicos. Por ejemplo, el *bevacizumab* y otros anti-VEGF causan un síndrome de encefalopatía posterior reversible. El cisplatino, por otro lado, causa hipoacusia y con mayor frecuencia disfunción vestibular.

1.5.3 Toxicidad en la combinación de radioterapia y quimioterapia

La quimioterapia y la dosis por fracción aumenta el riesgo de toxicidad y acorta el tiempo de latencia. Con la administración cada vez más frecuente de terapias "dirigidas" como *vemurafenib* (en melanomas) o *sunitinib* (en cánceres de células claras de riñón), se debe prestar gran atención para evitar su asociación concomitante con la Radioterapia Estereotáxica, aunque los datos actuales son bastante contradictorios: mayor eficacia y / o durabilidad de la radionecrosis.

2. OBJETIVOS

Ofrecer una revisión actualizada del tratamiento de las metástasis cerebrales en pacientes con 1-3 ó 4 metástasis y buena Clase Pronóstica, mostrando las ventajas de la Terapia Local frente a la Radioterapia Holocraneal en términos de supervivencia global, recurrencia local/ a distancia y efectos adversos.

Mostrar las estrategias de futuro y nuevos horizontes en desarrollo actual en el tratamiento de las metástasis cerebrales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática sobre el Tratamiento de las Oligometástasis Cerebrales en pacientes con buena Clase Pronóstica. Para ello, se han consultado metaanálisis, revisiones de casos, documentos de sociedades científicas y ensayos clínicos sobre la materia en cuestión.

En cuanto a la estrategia de búsqueda, se han empleado:

- El motor de búsqueda *Pubmed*, para poder acceder a una base de datos bibliográficos internacionales. En ella, se utilizaron tres términos de búsqueda:

1) brain[ti] AND radiotherap*[ti] AND Metast*[ti] versus Stereota*[ti], 2) radiation oncolog*[Title/Abstract] AND Brain[Title/Abstract] versus Stereota*[Title/Abstract], 3) radiation[ti] AND oncolog*[ti] AND Brain[Title/Abstract] versus Stereota*[Title/Abstract]. En lo relativo a los criterios de inclusión y exclusión, se han usado tanto metaanálisis, revisiones de casos como ensayos clínicos para recoger toda la evidencia científica publicada, empleándose como filtros aquellos artículos con disponibilidad *full text*, publicados en los últimos 5 años en la especie humana. Tras estos filtros, se obtuvieron un total de 49 artículos.

- Otra importante fuente de datos fue proporcionada por el Dr. Fuertes, que puso en conocimiento una serie de artículos relevantes sobre el tema que quería que quedasen plasmados en este trabajo, de los cuales se seleccionaron 23 (siendo uno de ellos una guía de práctica clínica en Oncología, de la *National Comprehensive Cancer Network*).

- Por último, se consultó en soporte físico el libro *Harrison: principios de Medicina Interna*, en lo relativo al capítulo de Metástasis Cerebrales.

De los 49 artículos recopilados en *Pubmed* y de los 23 seleccionados de la entrega del Dr. Fuertes, se excluyeron aquellos que no fueron relevantes para el objetivo de la revisión, por incluir datos sobre pacientes con mal pronóstico (> 4 metástasis o mala Clase Pronóstica) o por tratar sobre un tipo histológico tumoral en concreto, ya que este trabajo se enfocaba en datos más generales.

Finalmente, tras realizar la exclusión, se emplearon para la confección de este trabajo un total 30 artículos de soporte electrónico, la mayoría de los cuales son metaanálisis o revisiones de toda la información recogida hasta la actualidad, junto con la información aportada por el libro en soporte físico y la guía de práctica clínica de la NCCN.

4. RESULTADOS

En el periodo actual, los pacientes oncológicos tienen supervivencias cada vez más prolongadas. Por este motivo, para los Neurólogos, Oncólogos Clínicos y Oncólogos Radioterápicos es de vital importancia establecer alternativas de tratamiento a la clásica Radioterapia Holocraneal, en un intento por mejorar en la medida de lo posible la calidad de vida y el estado neurocognitivo de estos pacientes.

De este modo surgió una nueva forma de Terapia Local, la Radiocirugía Estereotáxica, que revolucionó la forma de manejo de los pacientes, consiguiendo aunar el tratamiento efectivo de la metástasis cerebral junto con la preservación de la cognición.

Debido a la importancia creciente del tema, este trabajo se ha centrado principalmente en aquellos artículos que tuvieran como objeto de estudio a pacientes con características concretas: metástasis limitadas, en el orden de 1-3 ó 4 lesiones y con buena funcionalidad ($KPS \geq 70\%$, Clase Pronóstica RPA I ó II y enfermedad sistémica controlada), es decir, en aquellos con buen pronóstico y con una mediana de supervivencia global esperada mayor, ya que son los principales beneficiarios de la SRS.

Sin embargo, en pacientes con RPA III, o lo que es lo mismo, con $KPS < 70\%$, enfermedad sistémica no controlada o esperanza de vida < 3 meses, el papel de la SRS queda relegado, por lo que en este grupo de pacientes se empleará un tratamiento meramente paliativo de soporte o Radioterapia Holocraneal y no va ser objeto de este trabajo, aunque sí se comentará alguna pincelada en cuanto a su manejo.

Los criterios de evaluación primarios y secundarios que se valoran en los artículos revisados son los siguientes:

- La Calidad de Vida del paciente y el *Performance Status*.
- El control intracraneal local de la enfermedad.
- El control intracraneal a distancia de la enfermedad.
- Toxicidad del tratamiento a corto y largo plazo.

- Supervivencia Global.
- El Estado Neurocognitivo, a través de diferentes test y escalas: siendo las más usadas el *Minimental Test* y el *Hopkins Verbal Learning Test – Revised* (HVLTR).

Así mismo, en la literatura seleccionada se intenta establecer el manejo más adecuado para este tipo de paciente candidato a SRS, a través de una serie de interrogantes en los que se comparan diferentes modalidades de tratamiento en función de los criterios de evaluación previamente mencionados:

4.1 ¿SRS O WBRT COMO TERAPIA POSTRESECCIÓN QUIRÚRGICA ÓPTIMA?

Varios estudios se centran en este punto:

El **metanálisis** realizado por **Lamba et al en 2017**, sugiere que la administración de SRS postoperatoria ofrece un grado de control local similar a la WBRT. Sin embargo, la WBRT parece ofrecer mayor protección frente a diseminación leptomeníngea (aunque con hallazgos no significativos) y diseminación a distancia, sin que repercuta en la supervivencia global del paciente. Por ello, y debido a los déficits neurocognitivos indeseados a corto y largo plazo de la WBRT, la SRS se constituye como una opción válida postoperatoria, ya que puede darse por segunda vez como terapia de rescate si la enfermedad a distancia se desarrolla.²

En los estudios de **Patchell et al y Kocher et al (EORTC 22952-26001)** en los que se comparó la WBRT postoperatoria frente a la Cirugía en solitario, se observó que el empleo de la WBRT mejoraba el control local y a distancia y la muerte por causa neurológica, aunque no se encontraron diferencias en cuanto a supervivencia. Debido a las altas tasas de recurrencia en el lecho quirúrgico cuando omitimos la WBRT, actualmente se considera un estándar de tratamiento seguir el procedimiento quirúrgico de WBRT adyuvante (**Kalkains et al, Tsao et al y Gaspard et al**). Sin embargo, datos de ensayos prospectivos y retrospectivos que compararon la SRS sola frente a Cirugía + SRS muestran que la SRS postoperatoria se asocia con recurrencia local del 0-20% y fallo a distancia del 30-

60%, datos similares a los de la SRS en solitario, sin que se vea afectada la supervivencia. Por ello, aunque la WBRT postoperatoria sea el estándar con un nivel de evidencia I, la SRS está emergiendo con el objetivo de evitar o retrasar la toxicidad neurológica asociada a la WBRT.

Una revisión sistemática de 14 estudios realizada por **Gans et al**, que incluyó a 629 pacientes con metástasis cerebrales tratados con SRS postquirúrgica, demostró que la SRS postquirúrgica proporciona un excelente control local al año (85%) y una mediana de supervivencia de 14 meses, datos comparables a la WBRT. Además **Patchell et al** observó en su estudio que las metástasis >3 cm con afectación superficial de la piamadre/duramadre y las lesiones infratentoriales, están asociadas a peor control local y a distancia¹⁹

En la **58ª reunión anual de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) en 2016**, también se expusieron varios artículos al respecto:¹²

- **Un ensayo clínico multicéntrico** realizado con una muestra de 193 pacientes con 1- 4 metástasis cerebrales en la que se compara la Cirugía + SRS o Cirugía + WBRT, puso en evidencia que la WBRT postoperatoria tiene peores resultados a los 6 meses de seguimiento en cuanto a deterioro cognitivo, atención y memoria inmediata y pasada. Sin embargo, no hay diferencias significativas en cuanto supervivencia global en ambos grupos (11.5 meses en SRS y 11.8 meses en WBRT, p=0.65).

- **Mahajan et al** realizó un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, con 123 pacientes con 1-3 metástasis cerebrales tratados con Cirugía + SRS o Cirugía+ Observación (grupo control). Estos fueron estratificados en función del número de metástasis cerebrales, el tipo de cáncer primario y el tamaño del tumor preoperatorio (≤ 3 cm), asignando para el grupo de SRS unas dosis basadas en el volumen de la cavidad preoperatoria. El criterio principal de valoración fue el control local, con un 86% de control a los 6 meses en la SRS (frente al 57% de la observación), y un 72% a los 12 meses (frente al 45% de la observación (p =0.01)). Sin embargo tanto en supervivencia global como en desarrollo de enfermedad a distancia no se obtuvieron diferencias significativas respecto a la observación. En cuanto a los factores no dependientes de tratamiento, solo el

tamaño tumoral (en especial si este es >3cm) se vio relacionado con peor control local. Por tanto, este autor concluyó que:

- La SRS postquirúrgica después de una resección completa mejora el control local (Figura 6), aunque no se obtienen diferencias significativas respecto a la observación en cuanto a supervivencia global y desarrollo de enfermedad a distancia (Figura 7).

- El tamaño tumoral inicial puede proporcionarnos una guía o darnos una magnitud del beneficio que nos aportaría el uso de la SRS. Por ello, en tumores pequeños < 2.5 cm puede no ser necesaria la SRS postoperatoria después de la resección, ya que la tasa de fracaso local es muy baja (Figura 8).

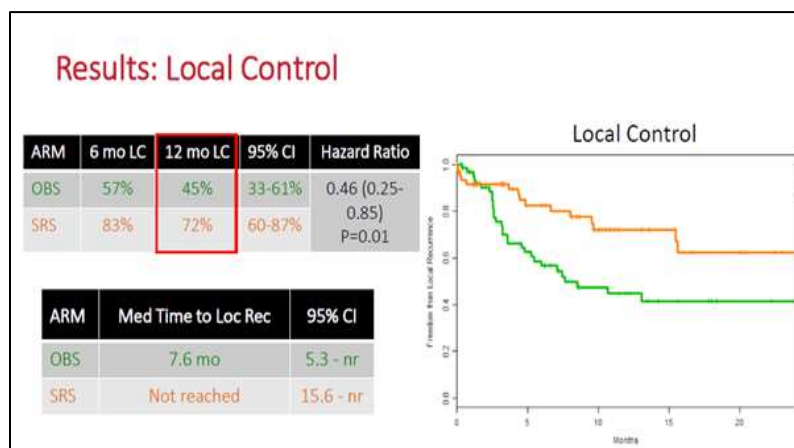


Figura 6: SRS postquirúrgico mejora el control local (p=0.01).

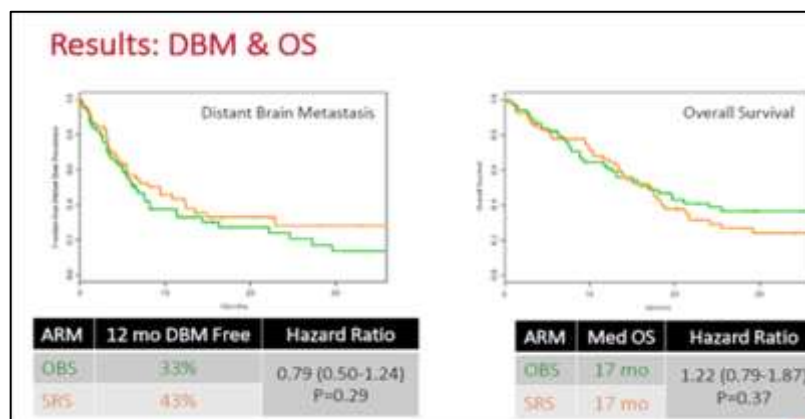


Figura 7: Sin embargo, no hay diferencias significativas entre la SRS postquirúrgica vs Observación en cuanto al desarrollo de recurrencia a distancia (p= 0.29) y Supervivencia Global (p= 0.37).

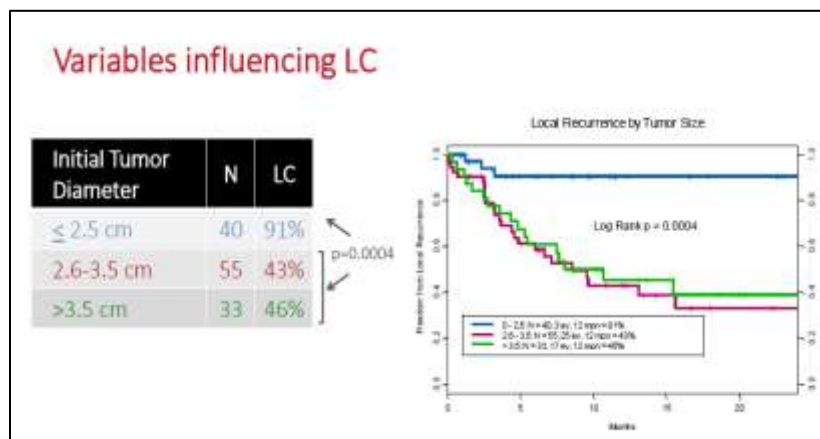


Figura 8: Se observa cómo diámetros tumorales ≤ 2.5 cm tienen tasas de recurrencia local muy baja.

4.2 ¿CUÁL ES LA TERAPIA MÁS ADECUADA EN TÉRMINOS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL, CONTROL LOCAL, POSIBILIDAD DE RECURRENCIA Y EFECTOS ADVERSOS: LA SRS COMO BOOST DE LA WBRT O LA SRS EN SOLITARIO?

En la **Tabla 8** extraída de la revisión realizada por **Soliman et al**, se expone un resumen de los ensayos clínicos aleatorizados que implican a la SRS y WBRT en el tratamiento de un número limitado de metástasis (1-3 ó 1-4).⁷

RCT	Patients included	% Single brain tumors	Primary Endpoint	Local control	Distant control	Overall Survival	Functional Outcomes	Radiation Necrosis
Kondziolka et al. ²⁴ WBRT + SRS (N=23) vs. WBRT (N=14)	2-4 brain metastases, diameter<2.5cm	NA	Local Control	92% vs 0% at 1 yr (p=0.0016)	NR	Median: 11mos vs 7.5mos (NS)	NR	NR
Andrews et al. ²⁴ RTDG 9508 WBRT + SRS (N=164) vs. WBRT (N=167)	1-3 brain metastases, KPS≥70, maximum diameter 4cm	56% vs. 56%	Overall Survival	82% vs. 71% at 1 yr (p=0.01)	NR	Single Mets: Median 6.5mos vs. 4.9mos (p=0.04) Multiple mets (NS)	No difference in mental status More patients KPS improved with WBRT and SRS (32% vs WBRT alone (4%) p=0.03)	NR
Aoyama et al. ²⁵ JRSOG99-1, SRS (N=67) vs. WBRT+SRS (N=65)	1-4 metastases, KPS≥70, maximum diameter 3 cm	49% vs. 48%	Brain tumor recurrence	72.5% vs. 88.7% at 1 yr (p=0.002)	36.3% vs. 58.5% at 1 yr (p=0.003)	28.4% vs. 38.5% at 1 yr (p=0.42)	No difference in MMSE or neurologic functional preservation	Grade 4: SRS alone 1 case and SRS and WBRT 2 cases
Chang et al. ²⁶ SRS (N=30) vs. WBRT +SRS (N=28)	1-3 metastases, RPA 1 or 2 (KPS≥70)	60% vs. 54%	Neuro-cognition: HVLT-R total recall at 4 mos	67% vs. 100% at 1 yr (p=0.012)	45% vs. 73% at 1 yr (p=0.02)	63% vs. 21% at 1 yr (p=0.003)	HVLT-R total recall mean posterior probability of decline: SRS and WBRT 52% SRS alone 24%	2 cases of grade 4 in SRS alone arm
Kocher et al. ²⁷ EORTC 22952-26001, SRS (N=100) vs. WBRT+SRS (N=99)	1-3 metastases WHO performance status ≤2, stable disease or asymptomatic synchronous primary tumor	68% vs. 66%	Duration of functional independence based on a WHO ≥2	69% vs. 81% at 2 yr (p=0.04)	52% vs. 67% at 2 yr (p=0.023)	Median OS (including surgical patients): 10.9mos vs. 10.7mos (p=0.89)	*No difference in time to WHO>2 in patients who had WBRT (10.0 mos) vs observation (9.5 mos)	SRS alone: 8% SRS and WBRT: 13%
Brown et al. ²⁸ NCCCTG N0574 (Alliance) SRS VS WBRT + SRS (N=213)	1-3 metastases, diameter<3cm	55% vs. 50%	Decline >1SD from baseline in any of 6 cognitive tests at 3 months	Intracranial control at 6 and 12 months - SRS: 66.1% and 50.5% WBRT + SRS: 88.3% and 84.9%		Median OS: 10.7 mos vs 7.5 mos	Decline >1SD at 3 months more frequent in WBRT + SRS (31% vs 8%) p=0.007	NR

Tabla 8: resumen de los ensayos clínicos aleatorizados destacados que implican a la SRS y WBRT en el tratamiento de oligometástasis cerebrales.

SRS como boost a WBRT. Este papel ha sido analizado en tres ensayos clínicos prospectivos que se comentarán en líneas inferiores: **RTOG 9508**, **Kondziolka et al** y **Chogoule et al**. Un metaanálisis posterior de estos tres estudios realizado por **Patil et al**, no mostró un aumento de la supervivencia global pero sí una supervivencia significativamente mayor en pacientes con metástasis únicas y Clase Pronóstica RPA I. La morbilidad asociada al uso de SRS no varió significativamente, con efectos adversos comunes estales como dermatitis, nauseas/vómitos, o escasos déficits del SNC, mientras que la calidad de vida del paciente y la neurocognición no fueron evaluados adecuadamente en ningún ensayo. Otros dos autores, **Wang et al** y **Sanghavi et al**, a diferencia de los anteriores, incluyeron a pacientes con factores pronósticos desfavorables en los que se demostró que incluso en estos la suma de ambas técnicas tenían beneficios en cuanto a supervivencia.

- **RTOG 9508**: estudio en fase III multicéntrico y aleatorizado, que comparó dos modalidades de tratamiento: WBRT+SRS vs WBRT en 333 pacientes, estratificándolos en dos grupos: 1 vs 2-3 metástasis. El subgrupo de metástasis única obtuvo una mediana de supervivencia mayor (de 4.9 meses a 6.5 meses, $p=0.04$) en el brazo que recibió WBRT + SRS en comparación con WBRT en solitario ($p<0.0393$), sin embargo no se encontraron diferencias de supervivencia en el estudio en general (6.5 meses vs 5.7 meses $p=0.14$). Así mismo, los pacientes tratados con SRS tuvieron un *KPS* más estable o mejorado a los 6 meses de seguimiento ($p<0.03$) y mayores tasas de control local ($p<0.05$) al año de seguimiento frente a los tratados solo con WBRT. En un segundo análisis de este estudio, se realizó una postestratificación por el Índice Pronóstico GPA, y se mostró que en aquellos con GPA altos (3.5-4) tenían mayores tasas de supervivencia en el tratamiento con WBRT+SRS, sin importar el número de metástasis. Estos resultados han sido criticados por los sesgos existentes.

SRS en solitario: su papel fue evaluada en pacientes con oligometástasis, que fueron tratados con SRS en solitario o con SRS + WBRT. A la pregunta si la suma de la WBRT es necesaria para destruir la siembra microscópica del tumor alrededor de la zona tratada y a distancia así como su impacto en la supervivencia

global, fue formulada por dos ensayos clínicos aleatorizados (**Aoyama et al**, **Kocher et al**) un estudio de cohortes prospectivo (**Li et al**) y 8 estudios retrospectivos que evaluaron como puntos principales la supervivencia y el control local con/sin adición de WBRT. Entre estos, se quieren destacar **4 ensayos clínicos** que han **establecido** el papel de la **SRS en monoterapia** como el **estándar en el manejo en pacientes con un número limitado de metástasis cerebrales**:

- **Aoyama et al (JROSG 99-1)**: ensayo clínico aleatorizado, en el que 132 pacientes con 1-4 metástasis fueron tratados con SRS+WBRT o SRS en monoterapia. A pesar de que el grupo tratado con SRS tuvo ligeramente mejores puntuaciones en el Performance Status y sintomatología, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mediana de supervivencia (8 meses vs 7.5 meses, $p=0.42$) y muerte por causa neurológica (23% vs 19%). Sin embargo a los doce meses de seguimiento, la tasa de desarrollo de nuevas metástasis a distancia fue un 30% mayor en el grupo que no recibió WBRT (63,7% vs 41.5%, $p<0.001$) y el control local también se vio reducido (72.5% vs 88.7%, $p=0.002$), con mayores requerimientos de terapia de rescate (29% vs 10% $p>0.001$). Este riesgo fue significativamente mayor en pacientes con 2-4 metástasis, KPS 70-80 y enfermedad extracraneal activa. En cuanto a los efectos adversos, tras la SRS en solitario dos pacientes desarrollaron radionecrosis y crisis convulsivas mientras que con la terapia combinada fueron tres los pacientes que desarrollaron radionecrosis y otros tres signos de leucoencefalopatía grave. Este estudio fue criticado por una gran tasa de cruce bilateral en el análisis por intención de tratar.

- **Kotcher et al (EORTC 22952-26001)**: ensayo clínico aleatorizado con una muestra de 359 pacientes con 1-3 metástasis tratados con SRS o Cirugía+/- WBRT u observación y seguimiento con RMN cada 3 meses. La supervivencia media fue similar en ambos brazos (10.9 vs 10.7 $p=0.89$), sin embargo la muerte neurológica ocurrió con más frecuencia en aquellos que no recibieron la WBRT. Así mismo WBRT redujo el riesgo de recaídas a los dos años en localizaciones previas o nuevas. La toxicidad de la suma de ambas fue leve, sin diferencias con el brazo que recibió solo SRS.

- **Chang et al (MDACC NTCOO 460395)**, al igual que en el ensayo de Aoyama et al y el de Kotcher et al, el crecimiento tumoral fuera de la cavidad de resección fue mayor en aquellos que recibieron SRS en solitario pero la muerte por causa neurológica fue igual en ambos grupos. La supervivencia global fue mayor en los pacientes tratados con SRS comparados con los que recibieron WBRT+SRS (15.7 meses vs 5.7 meses, $p=0.03$) pero en un análisis *post-hoc* se observó que los tratados con SRS recibieron un ciclo y medio más de quimioterapia, por lo que puede explicar estos resultados.

- En estudios retrospectivos que incluyeron varios tipos histológicos no encontraron diferencias en ambos brazos en cuanto a supervivencia (7-13.9 meses vs 6.4-14.9 meses) y control local, datos que van en concordancia con los ensayos prospectivos realizados.

- Más recientemente, el ensayo clínico aleatorizado en fase III presentado por **Brown et al (NCCTG N0574)** en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica en 2015, puso fin al debate sobre si la WBRT debía ser añadida a la SRS en pacientes con un número limitado de metástasis (1-3 metástasis, con tamaños ≤ 3 cm). El objetivo primario fue la valoración de la progresión del deterioro cognitivo a los tres meses: esta fue mayor después de la SRS+WBRT (88% vs 61.9%, $p<0.001$). El control tumoral intracraneal a los 6 y 12 meses favoreció la terapia conjunta ($p<0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia global en ambos brazos (SRS 10.7 meses vs 7.5 meses en SRS+WBRT (HR: 1.02, $p<0.093$)). Por todo ello, este estudio apoya el uso de SRS con seguimiento clínico-radiológico estrecho como terapia inicial para pacientes con oligometástasis cerebrales de diagnóstico reciente.

Efectos adevoroso neurocognitivos: SRS vs WBRT. Por otro lado, dos ensayos clínicos aleatorizados realizados por **Kocher et al y Chang et al** evaluaron la independencia funcional y la neurocognición como puntos primarios dejando la supervivencia y el control local como secundarios:

- **Chang et al (MD Anderson Cancer Center NTCOO460395)**: evaluó el estado neurocognitivo como objetivo principal, valorando la caída de 5 puntos

respecto a la media en el *Hopkins Verbal Learning Test -Revised* a los 4 meses de tratamiento. En los pacientes que fueron tratados con WBRT +SRS se observó un deterioro significativo en la memoria y capacidad de aprendizaje (52%) frente a los tratados únicamente con SRS (24%). Por ello ante estos hallazgos, el estudio fue detenido en fases iniciales por el comité de monitorización.

- **Kotcher et al (EORTC 22952-26001):** se centró en la independencia funcional como objetivo principal estudiando el tiempo que se tardaba en caer más de dos puntos en el *WHO Performance Status* tras la Terapia local (SRS o Cirugía) +/- WBRT. Los resultados mostraron que la adición de WBRT no mejora la mediana de duración de la independencia funcional (SRS 10.0 meses vs SRS+WBRT 9.5 meses). También se valoró adicionalmente la calidad de vida y la función cognitiva con los cuestionarios específicos EORTC-QoL C30 y BR20. En total, los pacientes que recibieron WBRT tuvieron unas puntuaciones de función física y cognitiva a las 8 semanas y al año peores que los pacientes que recibieron solo terapia local, a pesar de que el uso de WBRT adyuvante reduce las tasas de recurrencia los dos años (31% vs 19%), fallo a distancia (48% vs 33%), y la necesidad de terapias de rescate (51% vs 19%). Los autores concluyeron por tanto, que el efecto positivo de la WBRT en cuanto al descenso de las tasas de recurrencia intracraneal y del periodo libre de enfermedad no se traduce en una mejora de la calidad de vida del paciente.

- **Aoyama et al (JROSG 99-1):** evaluó el estado neurocognitivo como objetivo secundario con el *Minimal State Examination Test*, obteniendo resultados bifásicos: en los primeros 18 meses los resultados fueron mejores en la rama que recibió SRS+WBRT, pero más a largo plazo (>24 meses) en los grandes supervivientes la WBRT tuvo efectos deletéreos en las funciones cognitivas. Por ello, se deduce que la WBRT empeora la función neurocognitiva en grandes supervivientes. Como datos en contra de la validez de este ensayo están un tamaño muestral pequeño (28 pacientes) y que el *Minimal Test* no resulta un test adecuado para evaluar el estado cognitivo, por lo que sus resultados están limitados.

- **Brown et al (NCT00377156):** ensayo clínico aleatorizado realizado en 213 pacientes tratados con SRS en solitario o WBRT+SRS, en el que se vio que el uso de la SRS en monoterapia tenía menor impacto en el deterioro cognitivo y calidad de vida que la terapia que incluía la WBRT (incluso tras disminuir la dosis por fracción de esta) a los tres meses de iniciar el tratamiento ($p < 0.001$). Además en grandes supervivientes, la incidencia de deterioro cognitivo fue menor a los 3 y 12 meses con SRS en monoterapia ($p = 0.007$ y $p = 0.04$ respectivamente). Sin embargo, este beneficio no supuso un aumento en la supervivencia global con el uso la terapia local.

Como se puede observar, los criterios de inclusión de los estudios que se han mencionado en líneas superiores son similares (pacientes con buen pronóstico: 1-4 metástasis cerebrales de reciente diagnóstico, Clases Pronósticas RPA I - II y KPS > 70), sin embargo los objetivos principales de cada uno son completamente diferentes. Por ello, en la **55ª reunión anual de la ASTRO** en 2014, el **Dr. Sahgal et al** presentó un metaanálisis en el que se evaluó mejor el impacto del tratamiento en la supervivencia y en las tasas de recurrencia local y a distancia, combinando los datos de los 3 ensayos clínicos en fase III arriba mencionados (**Chang et al, Kocher et al y Aoyama et al**) con una muestra total de 364 pacientes que recibieron SRS en monoterapia o SRS+ WBRT estratificados por grupos de edad (≤ 50 años y > 50 años). De este metaanálisis se obtuvieron una serie de hallazgos importantes:²⁰

- El hallazgo principal fue observar como la edad tuvo un efecto modificador en la supervivencia ($p = 0.04$). Así, la supervivencia global en pacientes jóvenes < 50 años fue significativamente mayor en aquellos tratados con SRS en solitario que en los tratados con SRS+WBRT (10.0 meses vs 8.2 meses), sin que ello conllevara un mayor riesgo de nuevas metástasis cerebrales. Por ello, en esta cohorte de pacientes, la WBRT puede ser perjudicial ya que va en detrimento de la calidad de vida y de la memoria a corto y largo plazo. Sin embargo, en pacientes > 50 años, no se encontraron diferencias entre ambos grupos.
- En cuanto al control a distancia, solo se observaron reducciones en el desarrollo de nuevas metástasis con el uso de WBRT en pacientes > 50 años, mientras que

en los \leq de 50 años no se vieron diferencias, por lo que la omisión de la WBRT en esta cohorte no tiene un impacto en las tasas de recaídas.

- El control local, sin embargo, mejoró con el uso de WBRT en todos los grupos de edad.

Por ello, los autores de este metaanálisis concluyen que como no hay desventajas en cuanto a supervivencia en pacientes mayores, la SRS debería de considerarse para todos los grupos de edad. Además advierten que los resultados de este estudio se deben aplicar solamente a pacientes seleccionados. *“Uno de los puntos fuertes de este metaanálisis es que engloba a una cohorte de pacientes que no tienen elevado riesgo de generar nuevas metástasis”*

4.3 ¿QUÉ ES PREFERIBLE, SRS EN SOLITARIO O CIRUGÍA EN SOLITARIO?

Aunque no se hayan completado satisfactoriamente ensayos clínicos comparando cirugía con radiocirugía, en varias series retrospectivas así como en los resultados de la **EORTC 22952-26001** realizado por **Kotcher et al**, se sugiere al menos la misma eficacia entre la SRS y la Cirugía en cuanto a control tumoral local y supervivencia global en metástasis únicas. Sin embargo, este estudio está sesgado debido a cómo se asignaron los pacientes en uno y otro grupo, por lo que las comparaciones directas entre ambos son difícilmente posibles.¹²

4.4 TOXICIDAD DE LA WBRT

Los estudios mejor diseñados para este punto fueron realizados en pacientes con neoplasias de pulmón de célula pequeña y no célula pequeña con Irradiación Craneal Profiláctica, cuyos efectos son similares a la suma de SRS + WBRT.

En ellos, a las 6-12 semanas del tratamiento se incrementó la fatiga, pérdida de apetito, náuseas y vómitos y debilidad de miembros inferiores.

Además, se observaron grandes caídas en las puntuaciones del HTLV-R hasta 1 año post-irradiación. En cuanto a los efectos adversos a largo plazo, se pudieron documentar casos de leucoencefalopatía grave. Así se observó que el 11% de los pacientes que sobrevivió >12 meses tras la WBRT, sufrió demencia inducida por radiación según el estudio de **DeAngelis et al** (si bien es cierto que la mayor parte recibieron >300cGys/fr) y fue mayor en pacientes tratados con terapia doble que con SRS en solitario (**Aoyama et al, Monaco et al**).¹³

En este mismo sentido, en la revisión realizada por **Khalsa et al** se presenta una gráfica de barras donde se muestra la supervivencia promedio en pacientes tratados con SRS. En esta se observa cómo los pacientes con ≤ 4 metástasis y aquellos con *Karnofsky Performance Status* ≥ 80 , tienen un promedio supervivencia significativamente mayor que el tiempo en el que se inicia la neurotoxicidad por WBRT, por lo que sufrirían durante un mayor periodo de tiempo sus efectos adversos si fuesen tratados con esta técnica. Este hecho apoya por tanto el uso exclusivo de la SRS en pacientes con buen pronóstico.³

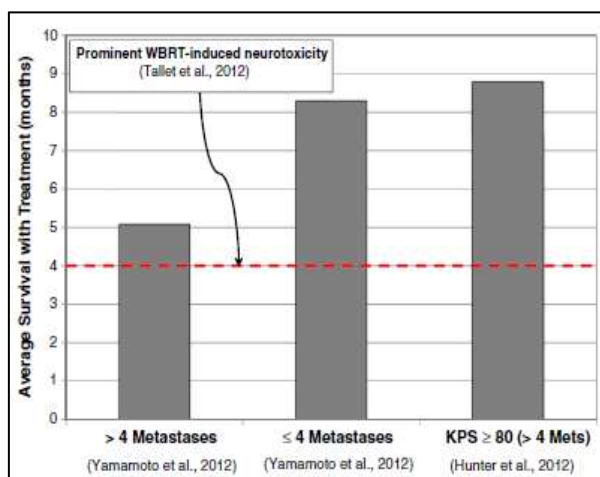


Figura 9: Se observa cómo los pacientes con buena Clase Pronóstica ($KPS \geq 80$ y ≤ 4 metástasis) experimentarán durante más tiempo los potenciales efectos adversos de la WBRT, en el supuesto de que ésta fuera utilizada.

4.5 ¿LA SRS SE PUEDE USAR, POR TANTO, EN TODOS LOS PACIENTES CON METÁSTASIS LIMITADAS?

No todo paciente es candidato, de ahí la necesidad de individualizar. Por ejemplo, en pacientes con un volumen tumoral grande, en procesos difusos como enfermedad leptomenígea o en carcinoma pulmonar de célula pequeña (debido a que poseen elevado porcentaje de enfermedad subclínica, además de ser radiosensibles) son indicaciones de WBRT.¹²

4.6 ¿LA SRS ES APROPIADA EN PACIENTES CON >4 METÁSTASIS?

Estudios prospectivos y retrospectivos realizados al respecto sugieren que es apropiada su utilización, aunque su valor no ha sido evaluado en ensayos clínicos de fase III. Varios estudios retrospectivos indican que la SRS puede ser empleada con seguridad (aunque con condiciones) en metástasis múltiples debido a la posibilidad de escalar la dosis y a que la supervivencia en pacientes con >5 metástasis no se ve deteriorada con el uso de la SRS en solitario.

En un estudio de referencia observacional prospectivo multicéntrico realizado recientemente por **Yamamoto et al (JLGKS0901)**, se emplearon pacientes con 1-10 metástasis, volúmenes lesionales individuales <10 ml y volumen total <15ml, que fueron tratados con SRS en monoterapia. Entre los pacientes con 2-4 metástasis y los que tenían 5 -10 metástasis, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia, recurrencia local, fallo a distancia o muerte neurológica, aunque en el segundo grupo sí hubo mayores tasas de necesidad de tratamiento de rescate (con WBRT 8% vs 10% o SRS 43% vs 42%) y de diseminación leptomenígea (19% vs 3%). Otro hallazgo dentro de este estudio fue la valoración de la enfermedad leptomenígea, en la que se vio que la SRS, a diferencia de la WBRT, no trata esta área. Estos datos corroboran los hallazgos de numerosos ensayos que postulan que no se correlaciona la supervivencia con el número de metástasis, sino con el volumen total de afectación, por lo que generalizando, se pudo concluir que la SRS puede ser una

alternativa razonable para pacientes seleccionados con 5 -10 metástasis y volumen tumoral pequeño.²¹

En otro estudio realizado y en concordancia con el anterior, se observó que a pesar de que el número de metástasis es un factor de mal pronóstico independiente de la técnica que empleemos, hay datos que sugieren que el volumen de la lesión puede ser más importante que el número de estas. Por ello, el número de metástasis no debe ser el único factor que decida entre un tratamiento u otro.¹⁹

4.7 ¿ES UNA BUENA OPCIÓN REPETIR LA SRS COMO TERAPIA DE RESCATE, EN CASO DE RECIVIDA?

Aunque existen datos limitados, este punto es importante ya que se espera que esta situación aumente su incidencia debido al seguimiento cada vez más a largo plazo de estos pacientes por su mayor supervivencia.

Las opciones con las que se cuentan son la Cirugía, la WBRT o la SRS. La cirugía de rescate ha mostrado medianas de supervivencia de 9-12 meses y mínima morbimortalidad, pero con altas tasas de recurrencia, por lo que la técnica quirúrgica se acompañará casi siempre de radioterapia. Aunque el empleo de la WBRT como terapia de rescate es una práctica extendida, el uso creciente de la SRS como manejo inicial está haciendo que se utilice como terapia de rescate, sin importar el uso previo de WBRT o SRS. Con la SRS se ha demostrado unas supervivencias no inferiores a la WBRT (8-13 meses desde la SRS de rescate, frente a los 4-5 meses desde la WBRT de rescate), pero estos datos favorables dependen mucho de las características tumorales y del paciente, por lo que actualmente las guías de manejo recomiendan que la elección de una técnica u otra se base en datos individualizados de cada paciente, teniendo en cuenta la toxicidad a largo plazo y la necesidad de reirradiación. Aun así, la guía NCCN recomienda³²:

-En recurrencia local: con cirugía previa, se puede emplear cirugía o HFSRT o WBRT o quimioterapia. Si hubo SRS o WBRT con anterioridad, se podrá usar cirugía o HFSRT o quimioterapia.

-En recurrencia a distancia +/- local: si existen 1-3 lesiones, se podrá elegir entre cirugía o HFSRT o WBRT o quimioterapia. En cambio, si hay > 3 lesiones, las alternativas se reducen a WBRT o quimioterapia.

-Si *Performance Status* bajo y/o enfermedad sistémica en progresión: si no se aplicó WBRT previa, tratamiento paliativo o WBRT. Si se utilizó WBRT con anterioridad, tratamiento paliativo o reirradiación solo si respuesta previa a RT.

4.8 ¿EXISTEN ALTERNATIVAS A LA SRS, CUANDO ESTA NO ESTÁ INDICADA, QUE ME PERMITAN EVITAR LA WBRT?

Como se mencionó en la Introducción, contamos con la posibilidad de administrar Radioterapia Estereotáxica Hipofraccionada en pacientes no susceptibles de SRS y que de otro modo hubieran tenido que ser tratados con la WBRT. Esta, proporciona excelente control local en lesiones de cualquier tamaño, aunque las metástasis de melanoma están asociadas a peores resultados comparadas con otras histologías. En el estudio realizado por **Minniti et al**, 289 pacientes con metástasis voluminosas >2.0 cm fueron tratados con SRS o HFSRT, donde se mostró un mayor control local al año tras el empleo de la HFSRT (91%) frente a la SRS (77%) (p=0.01). Sin embargo, el ratio de incidencia acumulada de radionecrosis tras un año de seguimiento fue similar, con un 8 % con el uso de la SRS y del 9% en la HFSRT (p=0.01).²²

Entonces... ¿Por qué la Terapia Hipofraccionada es mejor opción?

Aunque la SRS posea bajas tasas de toxicidad (alrededor del 5-10%), si tratamos tumores grandes (>3 cm³ de diámetro) con dosis \geq 18Gys, el riesgo de toxicidad se incrementaría (subiendo ésta al 22% con Grado III de toxicidad), no pudiendo ser administrada con seguridad. Además, si para evitarlo redujéramos la dosis a \leq 15 Gys, no se conseguiría un control local tumoral adecuado. En este punto es donde entraría en juego esta nueva modalidad de Radioterapia Estereotáxica.

De todos modos, se necesitan futuras investigaciones para determinar qué prescripción de dosis es la adecuada, basadas en datos individualizados del paciente y del tumor.

4.9 COSTO-EFECTIVIDAD DE LA SRS

También existe controversia al respecto. En el artículo de **Lal et al** realizado en pacientes con 1-3 metástasis, se determina que el empleo de la SRS en monoterapia como tratamiento de primera línea junto con su seguimiento posterior con RMN seriadas es más costoso que la suma de la WBRT + SRS (119.000\$ vs 74.000\$), pero más efectivo en términos de años de vida salvados (1.64 de la SRS vs 0.60 de la WBRT), rondando los 41.783\$/QALY. En el mismo sentido, **Lee et al** realizó el estudio con pacientes con una mediana de 5 metástasis, en los que la SRS resultó ser también más costo-efectiva frente a la WBRT (10,381\$/QALY vs 17,622\$/QALY), debido a la menor estancia hospitalaria y mejor calidad de vida y funcionalidad tras la Radiocirugía. Además, en el trabajo de **Lester et al** se vio que el tratamiento de la enfermedad asintomática es más ventajoso comparado con el de la recurrencia sintomática, por lo que aunque el seguimiento con RMN de rutina pueda parecer *a priori* más costoso, a la larga supone un mayor ahorro monetario (1.000\$ por paciente aproximadamente).²³

5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el examen de los estudios realizados en este ámbito, nos encontramos con una serie limitaciones que pueden hacer difícil una generalización absoluta de los resultados obtenidos, punto en el que coinciden la mayoría de autores:

- Aunque los **criterios de inclusión sean similares** (pacientes con oligometástasis de nuevo diagnóstico, buen *Performance Status*, enfermedad extracraneal bien controlada y esperanza de vida ≥ 3 meses) el **tamaño tumoral exacto y el número de metástasis oscilan entre unos estudios y otros**,

encontrándonos tamaños máximos de <3 cm, <2.5 cm, 3cm o 4 cm y un número de lesiones comprendidos entre 1-4. Sin embargo, estas pequeñas variaciones no parecen tener mucho impacto en las conclusiones finales, ya que se ha visto que a la hora de elegir una técnica radioterápica u otra no es tan importante el número o tamaño de las lesiones individuales sino el volumen de afectación total.

- Como se ha podido comprobar, **los estudios difieren entre sí en cuanto a los objetivos principales:** mientras que unos se focalizan en el control local, en la supervivencia global o en la recurrencia a distancia intracraneal, otros lo hacen en el deterioro del estado neurocognitivo o en la duración de la independencia funcional. Por todo ello, si comparamos los resultados de dos estudios sobre una determinada cuestión en el que en el primero de ellos se considera dicho punto como objetivo primario y en el segundo como secundario, la comparativa realizada induciría a confusión, ya que el segundo estudio no ha sido diseñado específicamente para ello, por lo que resultarían difícilmente equiparables.

- **Muchos artículos no son diagnóstico-específicos, es decir, se comparan las técnicas radioterápicas utilizando pacientes con diferente histología tumoral,** debido a la difícil obtención de una muestra con un número suficiente de pacientes con un determinado tipo de tumor. Por ende, a causa de que **no todos poseen la misma radiosensibilidad-radorresistencia,** este hecho puede repercutir en los resultados finales.

- Los **resultados tan satisfactorios de la SRS** en términos reducción de recidiva local y menor toxicidad, junto con unas tasas no inferiores de Supervivencia Global respecto a la Terapia Holocraneal, **podrían deberse al empleo en todos estos estudios de una cohorte de pacientes con buena Clase Pronóstica,** que no poseen elevado riesgo de generar nuevas metástasis. Por otro lado, **el deterioro general del paciente** (sobre todo en estadios pre-terminales) **pueden provocar caídas en las puntuaciones de las escalas que evalúan las funciones neurocognitivas,** y su atribución a un único factor como la Radioterapia, podría inducirnos a error.

- En cuanto a la **valoración del estado neurocognitivo** (punto de vital importancia en este trabajo), **a lo largo de los estudios se han empleado diferentes herramientas**, siendo una de ellas el *Minimental Test*, que es óptima para evaluar alteraciones cognitivas en pacientes ancianos pero no resulta tan específica como el *Hopkins Verbal Learning Test–Revised* o el *EORTC-QoL C30* y *BR20* para detectar el deterioro tras el uso de las técnicas Radioterápicas. Por ello, se considera **necesario el empleo de un único test o test equiparables para poder estandarizar mejor los resultados.**
- El **número de ensayos clínicos aleatorizados** para evaluar las opciones terapéuticas de las metástasis cerebrales **es todavía limitado.**
- El **tiempo de seguimiento** es de vital importancia, ya que **para evaluar adecuadamente la mayoría de objetivos** de estudio tales como la supervivencia global, el deterioro cognitivo, el riesgo de radionecrosis o de recurrencia **se requieren periodos de seguimientos largos**, hecho que implica un elevado coste económico. Todos los artículos coinciden en que la forma más adecuada de realizarlo es a través de un **seguimiento exhaustivo clínico-radiológico**, con la realización de RMN seriadas, para que no pasase inadvertida una posible recurrencia asintomática.
- En cuanto a **prescripción de dosis adecuada**, si bien están bien preestablecidos los límites a partir de los cuales los Gys administrados resultan tóxicos, existen variaciones en cuanto a dosis por fracción y dosis máximas empleadas en los diferentes artículos. Por ello, **se necesitan futuros estudios para determinar qué prescripción de dosis es la óptima**, basados en datos individualizados del paciente y del tumor.
- **No existen estudios que se hayan completado satisfactoriamente que comparen la resección quirúrgica con la SRS en solitario**, por lo que necesitan más investigaciones al respecto.

Por todo lo expuesto anteriormente, para evitar posibles fuentes de sesgo y aumentar la validez interna y externa, se recomienda que los ensayos clínicos sean específicos para cada tipo histológico de tumor (ya que como se ha

comentado, no todos son de igual pronóstico), que la estratificación de los pacientes sea la adecuada, que la evaluación de la progresión lesional y de los efectos adversos se lleve a cabo asegurando un tiempo de seguimiento apropiado en base al objetivo a estudio y que los test de evaluación neurocognitivos y de calidad de vida se realicen con instrumentos validados y sensibles.

El escaso número de pacientes incluidos en estos ensayos, junto con su heterogenicidad y el buen pronóstico relativo hacen difícil el establecimiento de una pauta férrea de tratamiento. Por todo ello y tras el estudio exhaustivo de todos los artículos revisados, se puede sintetizar que en estos pacientes **sigue existiendo la necesidad de evidencia retrospectiva o prospectiva** sobre la utilidad y la costo-efectividad de la SRS para **poder determinar la potencial generalización de los datos obtenidos** en pacientes con un número limitado de metástasis, **dejando el manejo basado en la evidencia como campo activo de investigación clínica.**

6. ESTRATEGIAS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES

Los retos que se presentan consisten en intentar minimizar en la medida de lo posible la toxicidad asociada al tratamiento, en la correcta evaluación de la respuesta tumoral y detección de recidivas y en una caracterización tumoral lo más precisa posible. A continuación se expone una serie de líneas en las que se está trabajando en la actualidad:

6.1 PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

6.1.1 Preservación del hipocampo: *Hippocampal-avoidance Radioteraphy* (HA-WBRT)

Los datos clínicos sugieren que las *stem cells* del hipocampo y la zona subventricular son el eje central de la patogénesis de los déficits neurocognitivos

observados tras la WBRT, ocasionando sobre todo pérdida de memoria a corto plazo y dificultad en el aprendizaje.

Por su importancia, se han llevado a cabo ensayos clínicos que tienen a esta estructura anatómica como objeto de estudio. En el ensayo clínico en Fase II realizado por **Gondi et al (RTOG 0933)**, la WBRT fue empleada usando la IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*) para limitar la dosis de exposición del hipocampo a no más del 80% de la dosis prescrita. Con ella se mostró una menor caída en los test de deterioro cognitivo HVTL-R DR (7%) comparado con los controles históricos de la WBRT clásica (30%). Por estos resultados se erige como una técnica prometedora, con tan solo un riesgo limitado de recurrencia en dicha región. Así mismo, otros dos estudios también están evaluando el beneficio de la HA-WBRT (**NRG – CC 001 y 003**).^{7, 12, 24, 25}

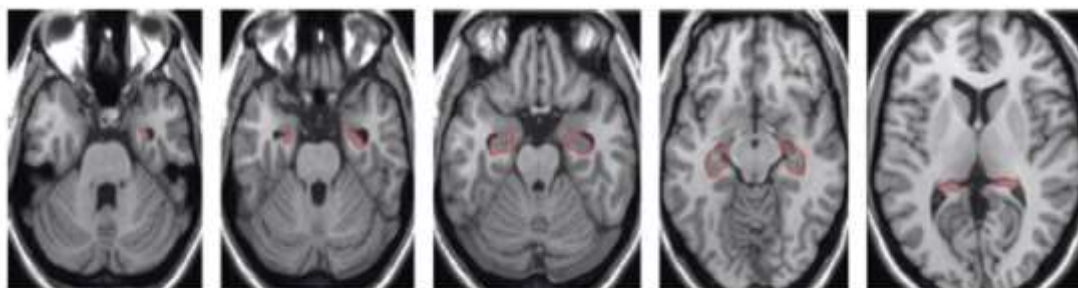


Fig. 1. Delineation de l'hippocampe à partir des recommandations de Gondi et al. [29]. RM, séquence T1, coupe axiale, en rouge : hippocampe.

Figura 10: Es necesaria la realización de una buena delineación del Hipocampo en la RMN previa al tratamiento Radioterápico, debido a la importancia de esta estructura.

6.1.2 Neuroprotección durante el tratamiento Radioterápico.

Se ha postulado que un exceso de estimulación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), similar a la fisiopatología de la demencia producida por Alzheimer, puede ser uno de los mecanismos implicados en los efectos adversos del WBRT. En un ensayo clínico aleatorizado en fase III realizado por **Brown et al (RTOG 0614)** que comparó el empleo de WBRT+ placebo vs WBRT + memantina, se observó que esta aunque no frenó sí prolongó en 24 semanas la aparición de

deterioro cognitivo, con mejoras en funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento, con la misma toxicidad en ambos brazos del estudio.

Por ello el uso de estrategias farmacológicas para mitigar este riesgo será prometedor en un futuro.^{7, 12, 25.}

Los hallazgos de estos estudios que combinan la WBRT con memantina o emplean la *Hippocampal-avoidance Radiotherapy* resultarán particularmente beneficiosos en aquellos pacientes con cáncer de pulmón microcítico que requieran irradiación craneal profiláctica, para minimizar los efectos adversos.

6.2 TERAPIA DIRIGIDAS O “TARGET”

Las últimas evidencias recogidas sugieren que las terapias dirigidas jugarán un papel importante en el tratamiento de las metástasis cerebrales, debido a su mayor penetración en la BHE. Actualmente se están llevando a cabo estudios prospectivos que combinan SRS o WBRT con inmunoterapia o terapias dirigidas, principalmente en cáncer de pulmón, mama y melanoma.

Aunque estos fármacos no son eficaces en el control del grueso tumoral, pueden ser efectivos en el manejo de las micrometástasis. Por ello, la suma de estas terapias a la SRS puede resultar una buena combinación para paliar el déficit de esta última en el control a distancia. Por ejemplo, en esta línea varios ensayos clínicos realizados en 2012, 2015 y 2016 han demostrado que la administración conjunta de SRS e inmunoterapia (*ipilimumab*) en pacientes con melanoma es bien tolerada y se asocia con mejor control local y supervivencia (**Kiess et al, Knisely et al, Ahmed et al**).^{7, 12}

6.3 BIOPSIA LÍQUIDA

Es un modo de diagnóstico no invasivo que detecta en sangre el DNA o RNA tumoral, permitiendo una información genómica específica, lo que puede

conseguir mejoras en Clasificación Pronóstica del paciente y en consecuencia la administración de terapias más selectivas según la característica del tumor.⁷

5.4 TÉCNICAS EFECTIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RADIONECROSIS VS RECURRENCIA TUMORAL Y SU TRATAMIENTO.

La diferenciación entre radionecrosis y recidiva tumoral puede ser complicada ya que la sintomatología que producen es muy similar, siendo las pruebas de imagen convencional como el TC o la RMN con contraste bastante inespecíficas.

Por ello, los exámenes complementarios más sofisticados con PET–Fluorodesoxiglucosa PET-FDG (con sensibilidad del 92% y especificidad del 87%) o técnicas de perfusión dinámica ponderada por Resonancia Magnética a través del *relative Blood Cerebral Volume* (rCVB) (con sensibilidad y especificidad que rondan el 100%) son fundamentales y permiten una mejor diferenciación de ambas. Así, mientras la radionecrosis suele ser hipometabólica en el PET y muestra menor vascularización en las secuencias de perfusión con RMN (umbral ≤ 2.1), la recidiva tumoral es iso o hipointensa en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas en T2 y en las secuencias con RMN de perfusión son lesiones altamente vascularizadas (con valores ≥ 2.1), no infiltrativas y por tanto no se observará aumento de la vascularización más allá del realce.²⁸

En cuanto al tratamiento, como novedad se ha visto que el *bevacizumab* reduce clínica y radiológicamente la lesión en pacientes con cáncer de mama y pulmón, aunque a largo plazo puede empeorarla por mecanismos de insuficiencia vascular e hipoxia.^{26, 27}

En cuanto al manejo de ambas situaciones, el artículo realizado por **Chao et al** propone un algoritmo de tratamiento y diagnóstico, que se muestra a continuación (**Figura 11**):²⁷

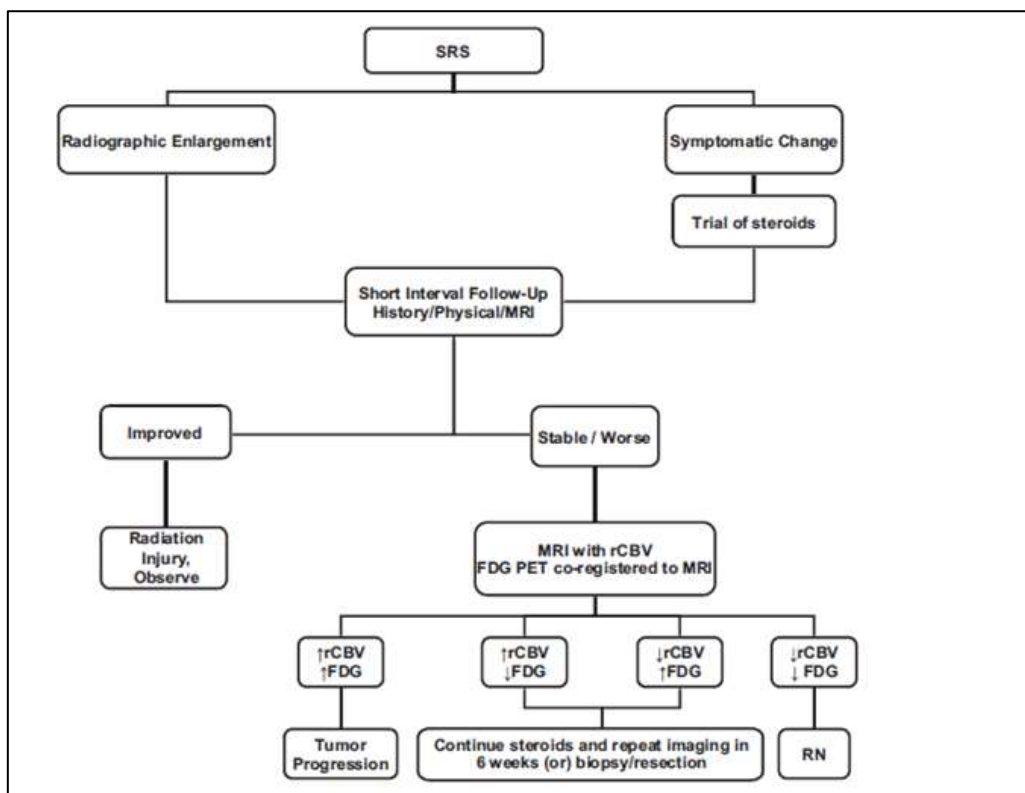


Figura 11: tras la SRS, pueden surgir cambios radiológicos o en la clínica del paciente. En este último caso empezaremos tratando con una tanda de dexametasona. Si tras un periodo corto de seguimiento clínico-radiológico se aprecia mejoría, irá a favor de necrosis radioinducida, requiriendo seguimiento. Si por el contrario no mejora, realizaremos otras pruebas de imagen como la RMN de perfusión (rCBV) o PET-FDG. Si ambas están por encima del umbral, será indicativo de progresión tumoral, mientras que si se encuentran por debajo casi con total seguridad nos encontraremos ante un caso de radionecrosis. Por el contrario, si uno de las dos pruebas está elevada, continuaremos con el tratamiento médico a base de cortico-esteroides y repetiremos prueba de imagen en 6 semanas o procederemos a la biopsia /extirpación de la lesión.

7. CONCLUSIONES

El origen principal de las lesiones neoplásicas cerebrales son las metástasis de un tumor primario sistémico, con un elevado porcentaje de desarrollo durante el transcurso de la enfermedad. Además, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia del número de casos por año. Por todo ello, gracias a los avances en la medicina moderna, en la etapa actual de “grandes supervivientes oncológicos” es primordial la obtención de tratamientos que consigan aunar el control efectivo de la lesión con la preservación del estatus neurocognitivo del paciente, junto con una mínima morbilidad e interferencia en sus actividades diarias.

Desde la década de los 70 se han ido sucediendo una serie de avances en las técnicas radioterápicas que han permitido un aumento notorio de la supervivencia global y que nos han alejado de la visión que se tenía de estos pacientes como “meramente paliativos”. Tanto es así que se considera a la Oncología Radioterápica como el pilar fundamental del tratamiento de las metástasis cerebrales. Dentro de este ámbito, la Terapia Local a través del uso de la Radiocirugía Estereotáxica, ha supuesto una revolución en el tratamiento de este tipo de pacientes, ya que nos brinda la posibilidad de concentrar una dosis ablativa en el blanco tumoral con una mínima afectación de tejido sano perilesional, en comparación con la Radioterapia Holocraneal.

La decisión de qué esquema terapéutico emplear sigue siendo objeto de controversia, suponiendo todo un desafío en el mundo de la Oncología actual, ya que la elección de una combinación de tratamiento u otra es multifactorial, estando sujeta a los cambios constantes que arrojen las investigaciones en curso. A pesar de ello, en los metaanálisis, revisiones y ensayos clínicos examinados se han conseguido extraer una serie de conclusiones:

En pacientes seleccionados con oligometástasis de nuevo diagnóstico (exceptuando los de células germinales y de célula pequeña pulmonar por ser muy quimiosensibles, siendo la quimioterapia el abordaje principal), diámetro lesional máximo ≤ 3 cm, buen *Performance Status*, enfermedad extracraneal bien controlada y esperanza de vida ≥ 3 meses (buena Clase Pronóstica):

- **Existe un nivel de evidencia I que recomienda el uso de la Terapia Local a través de la SRS como única modalidad de tratamiento, ya que proporciona altas tasas de control local (70-90% al año), efectos secundarios agudos mínimos y bajo riesgo de radionecrosis sintomática (<10%), con una mejor preservación del estado neurocognitivo y de calidad de vida. Además, la eficacia de la SRS es equivalente a la escisión quirúrgica en lesiones de este tamaño.**²³

- Aunque sí es cierto que la **adición de WBRT** a la SRS en estos pacientes **reduce el número de recurrencias locales y a distancia**, así como la necesidad de terapia de rescate, esto **no se traduce en una eliminación total de los riesgos** (con reducciones del 48% al 33%) **siendo la supervivencia global similar (10.9 vs 10.7 meses) además de propiciar un mayor deterioro neurocognitivo debido a su mayor toxicidad.** Por ello, numerosas guías y grupos de referencia como la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) **recomiendan no añadir de rutina WBRT adyuvante a la SRS en pacientes con metástasis limitadas, retrasando tanto como sea posible su uso.**²⁹

-En cuanto a la edad del paciente, a pesar de que se ha demostrado que solo el uso de la SRS en solitario en pacientes ≤ 50 años aumenta la supervivencia, **el uso de Terapia Local debería considerarse en todos los grupos de edad.**²⁰

-La **terapia de rescate** con SRS, WBRT o cirugía **es viable en pacientes seleccionados**, asumiendo que el tratamiento de rescate con SRS en recurrencias sintomáticas se asocia a peores efectos adversos comparados con el de las recurrencias asintomáticas.

-Hay que tener presente que la dosis de radiación entregada al tejido sano circundante con la SRS está fuertemente asociada con el número de metástasis cerebrales radiadas. En ciertos casos, la **reducción de la dosis prescrita es necesaria para minimizar el volumen de tejido cerebral sano que recibe 12 Gy (V12Gy), en un intento por reducir el riesgo de radionecrosis.**²³ Además, tendremos que **ajustar la dosificación según el tamaño tumoral**: en lesiones de 1-3 cm se considera una opción razonable la utilización de una dosis única de

20 Gys, en lesiones más pequeñas <1cm pueden ser empleadas dosis mayores con 22-25Gys, mientras que una reducción de la misma a 18 Gys será necesaria en lesiones mayores de 2.5-3 cm.⁴

Por otro lado, se ha observado cómo **numerosas guías**, como la ASTRO o la NCCN, **apoyan el uso de la Terapia Local con SRS en pacientes con metástasis múltiples (>4)**²⁰, a pesar de que clásicamente no eran subsidiarios de esta técnica:

-Existe un **nivel de evidencia II-IV** que sugiere que la **SRS en el tratamiento de pacientes con ≥ 4 metástasis es factible y segura, con tasas de control local y a distancia equiparables a los datos de las series tratadas con WBRT.**²³

-Existe un **nivel de evidencia II** que muestra que **tras el tratamiento con SRS en monoterapia, la supervivencia en pacientes con 5-10 metástasis es similar a los que poseen metástasis limitadas**, cuando el volumen tumoral total es <15 ml, la lesión tumoral de mayor tamaño es < 10 ml o < 3 cm de diámetro, el *Performance Status* es ≥ 70 y no hay evidencia de enfermedad leptomeningea.²³

-Aun así, **el uso de la SRS como terapia definitiva** en estos pacientes sigue siendo actualmente un **campo en estudio**.

En otro orden de ideas, a los **pacientes que reciben tratamiento Radioterápico** (debido al riesgo de recurrencia a distancia de la enfermedad tumoral), se les debe **garantizar el acceso a un seguimiento clínico-radiológico estrecho**, con RMN con contraste seriadas cada 3 meses o en intervalos de 6-8 semanas según el tipo tumoral.

Además, con un **nivel de evidencia I**, se considera **prioritario proporcionar un tratamiento multidisciplinar, a medida y personalizado** para intentar maximizar la calidad de vida, la función neurocognitiva y la supervivencia de estos pacientes.³⁰ Este hecho está siendo posible gracias al desarrollo de estudios **cada vez más precisos en la caracterización de la genómica tumoral** que permiten la utilización de **terapias dirigidas** según el tipo histológico y a **fármacos con mayor penetración en la BHE**. Sin embargo, hay un creciente

reconocimiento de **la heterogeneidad genómica y la discordancia molecular entre los tumores primarios y sus metástasis cerebrales**, lo que explica que a pesar los grandes avances que se están llevando a cabo sólo se generen ganancias modestas.³¹

Todo lo anteriormente comentado permite ver que se está asistiendo a un **cambio en el manejo de los pacientes** con metástasis cerebrales: en tiempos pasados, **la SRS** quedaba relegada a un segundo plano como mero adyuvante de la WBRT, pero ahora **se está estableciendo como nuevo estándar de tratamiento en solitario, considerándose incluso en situaciones en las que hasta hace no mucho tiempo solo estaba indicada la WBRT.**

También se ha apreciado que pese a lo que se creía con anterioridad, **en la SRS lo importante no es tanto el número de metástasis** (hecho que hacía que “se encasillase” al paciente en una terapia u otra) **sino la idoneidad del paciente para recibirla.** En palabras de un experto en la materia *“La responsabilidad no radica en justificar la falta de WBRT en los pacientes que tratamos con SRS, sino en aquellos en los que omitimos la SRS siendo el paciente susceptible”.*⁴

Como frase para concluir este trabajo, que recoge la esencia de los datos recopilados y de la tendencia actual, nos quedamos con la pronunciada por el **Dr. Sahgal** y su equipo, cuyo trabajo revolucionó el tratamiento de pacientes con oligometástasis cerebrales: *“The sun is setting on WBRT, and SRS alone is rising to be the standard of care”.*³⁰

8. BIBLIOGRAFÍA

1. DeAngelis LM, Wen PY. Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso. En: Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison: principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.p.3382-3394.
2. Lamba N, Muskens I, DiRisio A, Meijer L, Briceno V, Edrees H et al. Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncology*. 2017;12:106.
3. Khalsa S, Moshe C, Krucoff M, Sherman J. The role of stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases in stable systemic disease: a review of the literatura. *Acta Neurochir*. 2013;155:1321–1328.
4. Kocher M, Wittig A, Piroth M, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. *Strahlenther Onkol*. 2014; 190:521–532.
5. Taillia H, Bompairea F, Jacobb J, Noël G. Cognitive evaluation during brain radiotherapy in adults: a simple assessment is possible. *Cancer Radiothérapie*. 2013; 17:413–418.
6. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer Radiother* ; 2015.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.001> [último acceso 5 marzo 2018].
7. Soliman H, Das S, Larson A, Sahgal A. Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases. *Oncotarget*. 2016;7(11).
8. Stafinski T, Jhangri G, Yan EC, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or

more brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2006; 32:203–213.

9. Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. [DOI: 10.1002/14651858.CD006121.pub3].

10. Xue J, Kubicek G, Grimm J, LaCouture T, Yan Chen, Goldman HW et al. Biological implications of whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery of multiple brain metastases. *J Neurosurg*. 2014;121:60–68.

11. Duan L, Zeng R, Yang K, Tian J, Wu X, Dai Q et al. Whole Brain Radiotherapy Combined with Stereotactic Radiotherapy Versus Stereotactic Radiotherapy Alone for Brain Metastases: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(2):911-915.

12. Shen CJ, Lim M, Kleinberg LR. Controversies in the Therapy of Brain Metastases: Shifting Paradigms in an Era of Effective Systemic Therapy and Longer-Term Survivorship. *Treat Options in Oncol*. 2016;17: 46.

13. Halasz LM, Rockhill JK. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4(4):185-191.

14. Dhermaina F, Reynsc N, Colind P, Mételluse P, Mornex F, Noël G. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales. *Cancer Radiothérapie*. 2015;19:25-29.

15. Humberto-Mateos J. Radiocirugía: nueva forma de cirugía incruenta. *Gac Méd Méx*. 2003;139(6):565-587.

16. Zindler J, Bruynzeel A, Eekers D, Hurkmans C, Swinnen A, Lambin P. Whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for 4–10 brain metastases: a phase III randomised multicentre trial. *BMC Cancer*. 2017;17:500.

- 17.** Nieder C, Grosu A, Gaspar L. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review. *Radiation Oncology*. 2014;9:155.
- 18.** Malouff T, Bennion NR, Verma V, Martinez G, Balkman N, Bhirud A et al. Which Prognostic Index Is Most Appropriate in the Setting of Delayed Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases?. *Front Oncol*. 2016;6:248.
- 19.** Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015; 33(30):3475-3484.
- 20.** Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M et al. Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 to 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis. 2014;91(4):710-717.
- 21.** Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multiinstitutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15:387-95.
- 22.** Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella L, Clarke E, Matteucci et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 2014; 117:295-301.
- 23.** Lam TC, Sahgal A, Chang EL, Lo SS. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastasis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;1-20.
- 24.** Garrett MD, Wu CC, Yanagihara TK, Jani A, Wang T. Radiation Therapy for the Management of Brain Metastases. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39:416-422.
- 25.** Soltys SG, Kirkpatrick JP, Laack NN, Kavanagh BD, Breneman JC. Is less, More? The evolving Role of Radiation Therapy for Brain Metastases. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2015; 92(5):963-966.

- 26.** Boothe D, Young R, Yamada Y, et al: Bevacizumabas a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol.* 2013;15:1257-1263.
- 27.** Chao S, Ahluwalia M, Barnett G, Stevens G, Murphy E, Stockham A et al. Challenges With the Diagnosis and Treatemnt of Cerebral Radiation Necrosis. In *J Radiation Oncol Biol Phys.*2013;87(3): 449-457.
- 28.** Park1 H, Chiang V, Knisely P, Raldow A, James Y. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: an update. *Expert Rev.Anticancer Ther.* 2011;11(11):1731–1738.
- 29.** American Society for Radiation Oncology (ASTRO) releases second list of five radiation oncology treatments to question, as a part of National Choosing Wisely Campaign. Disponible en: <http://www.choosingwisely.org/astro-releases-list-of-five-radiation-oncology-treatments-to-question-as-part-of-national-choosing-wisely-campaign> [último acceso 3 marzo 2018].
- 30.** Sahgal A, Larson D, Knisely J. Stereoatatic Radiosurgery alone for Brain Metastases.*The Lancet Oncol.*2015;16:249-250.
- 31.** Marín A, Renner A, Itriago L, Álvarez M. Metástasis cerebrales: una mirada biológica y clínica. *Rev. Med. Clin.CONDES.* 2017;28(3): 439-447.
- 32.** Brown P, Junck L, Loeffler JJ, Shrieve CC, Sills AK. Central Nervous Systems Cancers. *National Cancer Comprehensive Networks;* 2015. Disponible en: <https://www.nccn.org/> [último acceso 9 abril 2018].

9. ANEXOS

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

METÁSTASIS CEREBRALES

OSI BILBAO BASURTO

Hospital Universitario de Basurto
Aprobado el 27 de abril de 2006
Actualizado el 18_junio_2012

REGISTRO DE REVISIONES		
MODIFICACIÓN	FECHA	MOTIVO
TRATAMIENTO RADIOTÉRAPICO	18 de junio de 2012	

Realizado por: Comité de Tumores Neurológicos	Autorizado por: Dra. M ^a Pilar Regúlez Ariño Directora Médico
Firma: Dr. José Elexpuru Presidente del Comité	

ÍNDICE

	Página
ESTUDIO RADIOLÓGICO	3
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico • Diagnóstico tumoración primaria según histología • Seguimiento 	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	4
<ul style="list-style-type: none"> • Indicaciones..... • Técnica 	
TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	5
<ul style="list-style-type: none"> • Pronóstico..... • Resumen de la evidencia con diferentes tratamientos y asociaciones • Conclusiones 	
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	8
<ul style="list-style-type: none"> • Indicaciones..... 	
BIBLIOGRAFÍA	9

ESTUDIO RADIOLÓGICO

Diagnóstico:

- 1.- TC (sin y con contraste intravenoso)
- 2.- RM determinación número de lesiones:
 - Estudio convencional técnica SE T1 y T2
 - Estudio con Gadolinio intravenoso

Diagnóstico Tumoración primaria según Histología:

- 1.- RX tórax PA y lateral
- 2.- TC Tóraco-abdominopélvico
- 3.- Mamografía

Seguimiento:

- 1.- **TC control 24-48 horas** después de la intervención (sin y con contraste intravenoso)
- 2.- **Control con RM según la situación clínica:**
 - Estudio convencional técnica SE T1 y T2
 - Estudio con Gadolinio intravenoso

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1.- Indicaciones:

- Metástasis única
- Metástasis múltiples, próximas entre sí, y susceptibles de ser resecaadas con la misma craneotomía. Sin presencia de metástasis en otros órganos.
- Cuando no se pueda establecer el diagnóstico histológico por ningún otro medio.

2.- Técnica:

- Se practicará resección de la lesión siempre que la posibilidad de secuelas neurológicas graves e invalidantes sea relativamente baja.
- En las situaciones en las que se prevea un alto riesgo de secuelas neurológicas graves, se optará por la biopsia estereotáxica.

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos que predicen el resultado para los pacientes con Metástasis Cerebrales incluyen:

- ❖ Un buen estado funcional (índice de Karnofski (KPS)>60), edad menor de 65 años, la histología del tumor favorable, el éxito del control del tumor primario, la ausencia de metástasis extraneural y la presencia de una M. C solidaria.
- ❖ Recientemente, la (RTOG) utilizó el análisis recursivo de particionamiento (RPA).
- ❖ Componentes del análisis de RPA de clasificación del uso para determinar el pronóstico en metástasis cerebrales son:

I.- < 65 años, índice de Karnofsky (KPS) > 70;
T primario controlado, no met. Extracraneal.
SG 7.1 – 13.5 para 1 met.
6.0 para múltiples met.

II.- 65 años; KPS>70; enfermedad sistémica controlada; con met. extracraneal
SG 4.2 – 8.1 para 1 met
4.1 para múltiples met

III.- KPS<70
SG 2.3

SG = Supervivencia Global

En relación al tratamiento de las Metástasis cerebrales con Radioterapia es importante conocer:

1. La Radioterapia se ha convertido en una terapia principal para la metástasis cerebral.
2. La Radioterapia incluye radiación Holocraneal (RHC), radioterapia esteroatáctica fraccionada, radiocirugía esteroatáctica (SRS).
3. Durante décadas, la RHC se ha recomendado para pacientes con lesiones múltiples o una esperanza de vida de > 3 meses.
4. La eficacia de este tratamiento depende del tipo histológico del tumor.
5. El melanoma y el carcinoma de células renales no son sensibles a RT.

6. La (RTOG) ha recomendado tratamiento de 30 Gy aplicados en 10 fracciones de más de 2 semanas. Con este tratamiento, la supervivencia media es de 3-6 meses dependiendo el número de lesiones, su radiosensibilidad y el estado de la enfermedad sistémica.
7. Efectos secundarios a corto plazo: pérdida del cabello, dolor de cabeza, náuseas, otitis media, y el edema cerebral, los pacientes pueden tener mayor somnolencia.
8. Después de 6 meses, los pacientes pueden tener evidencia de necrosis por radiación, leucoencefalopatía y/o demencia, pérdida de memoria.

Resumen de la evidencia con los diferentes tratamientos y asociaciones

- 1.-RHC combinada con la resección quirúrgica es mejor que la cirugía solo con respecto a la reducción del riesgo de metástasis a distancia.
- 2.-RHC combinada con la resección quirúrgica es superior a la RHC sola con respecto a la prolongación de la supervivencia y conservación del estado funcional.
- 3.-El control local del tumor se puede lograr ya sea con cirugía o SRS, pero el tratamiento puede depender de ubicación de los tumores.
- 4.-El control local del tumor (cirugía o SRS) en combinación con la RHC mejora la supervivencia en metástasis única.
- 5.-La omisión de la RHC resulta en peor control local y regional, pero no parece afectar a la supervivencia.
- 6.-SRS sola puede proporcionar un control local efectivo (estricta vigilancia de la recurrencia a distancia es necesario) y se asocia con un menor declive cognitivo en comparación con RHC.

Conclusiones

- La lógica de las estrategias disponibles es el control local mediante resección o SRS, seguida de tratamiento del resto del cerebro para abordar el control regional.
- Históricamente esto ha sido con radioterapia holocraneal, pero recientemente la atención se ha desplazado hacia la investigación en el deterioro cognitivo producido por la RHC y cuando la SRS puede ser utilizada como una alternativa.
- Si bien el objetivo principal es el control de la enfermedad, este puede ir en detrimento de la función cognitiva y recientes estudios han demostrado que la omisión de la RHC y el tratamiento con SRS sola preservan la neurocognición por más tiempo.
- Estos hallazgos pueden representar el inicio de un nuevo paradigma para la utilización de Radioterapia Holocraneal y pone de relieve la continua necesidad de ensayos clínicos para evaluar no sólo resultados tradicionales de supervivencia y control de enfermedades, sino también la función cognitiva y la calidad de vida.

- **El tratamiento de RHC es recomendable.**
- Pacientes múltiples lesiones >3.
- Pacientes con me. Cerebrales y enfermedad extraneural no controlada ni controlable.
- Pacientes con met cerebrales que no se puede hacer un seguimiento estrecho.
- Pacientes que han progresado en cerebro tras un tratamiento con cirugía o radiocirugía.
- La tendencia actual en paciente con met 1-3 y factores de buen pronóstico es utilizar Radiocirugía exclusiva o Cirugía con Radiocirugía del lecho quirúrgico y monitorizar para valorar el tratamiento de rescate en función de la recidiva.
- Por lo que nuestra indicación sería cirugía y posterior SRS

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

1.- Indicaciones:

- A. Debemos considerar la quimioterapia sistémica en el caso de metástasis cerebrales:
- Si el tumor primario es quimiosensible
 - No ha recibido previamente quimioterapia
 - Presenta otras metástasis sistémicas que precisen tratamiento
 - Buen estado general

BIBLIOGRAFÍA

- Van de Bent MJ. The role of chemotherapy in brain metastasis. Eur J cancer 2003; 39 (15):2114.
- Rosner D, Nemoto T, Lane WW: Chemotherapy induces regression of brain metastasis in breast carcinoma. Cancer 1986; 58:832-839.
- De Vita, Hellman Rosenberg: Cancer: principles and practice of oncology. 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins 2005. pp 2323-2336.
- Arraez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M: Tumores del sistema nervioso en el adulto y en la infancia. Nova-Sidonia 2003.
- Obrehoff C. Et al. Topotecan Chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastasis. Onkologie 2001;24:256-260.
- Grüşchow K, Klautke G, Fietkau R. Phase I/II clinical trial of concurrent radiochemotherapy in combination with topotecan for treatment of brain metastasis. Eur J Cancer 2002;38:367-374.
- Carmelo Giannito Giorgio et al. Oral temozolomide in heavily pre-treated brain metastases from non-small cell lung cancer: phase II study. Lung cancer 2005;50:247-254.