

❖ TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS CEREBRALES

A. MAZZON jefe Depto. Neurocirugía

En el caso del tratamiento de las metástasis cerebrales, su uso ha sido muy difundido en los últimos 20 años, como parte de los protocolos terapéuticos multimodales que incluyen la cirugía de resección (metastasectomía) y la radioterapia holocraneana, ocupando actualmente un lugar preponderante (durante muchas décadas, el tratamiento de elección en pacientes con metástasis cerebrales fue la radioterapia holocraneana). A pesar de los avances en la detección y tratamiento, la supervivencia de estos pacientes es de 4 a 6 meses, y la recurrencia/progresión tumoral es frecuente si la sobrevida se prolonga más de 1 año. La radiocirugía se utiliza para mejorar las tasas de control local del tumor, demostrando la mayoría de los estudios, que aproximadamente en el 80% de los pacientes tratados con radiocirugía las lesiones no progresan. Otros factores que hacen atractiva a esta técnica son la posibilidad de tratar múltiples lesiones en una sola sesión, y que tumores en una localización profunda y de difícil acceso quirúrgico también puedan ser tratados de manera efectiva y segura.

El rol de la radioterapia holocraneana más radiocirugía, y la resección quirúrgica sumado a radiocirugía, son cuestiones que restan definir.

En base a 3 estudios de RTOG, llevados a cabo con un total de 1200 pacientes, se identificaron 3 clases para el pronóstico:

Clase I: KPS > 70, edad menor de 65, control del tumor primario y sin evidencia de enfermedad extracraneana.

Clase II: KPS > 70, edad mayor de 65, y/o evidencia de enfermedad sistémica extracraneana.

Clase III: KPS < 70. La sobrevida media para las clases I, II y III es de 7.1, 4.2 y 2.3 meses, respectivamente.

En el estudio RTOG 9508 que evaluó la respuesta de RT holocraneana versus RT holocraneana y radiocirugía en pacientes con 1-3 metástasis, RT y RC mejoraron la sobrevida en pacientes con metástasis única, pacientes con 2 o 3 lesiones y, en clase I de grupo pronóstico, pacientes con 2 a 3 metástasis y menores de 50 años y pacientes con 2 o 3 metástasis con cáncer de pulmón de no células pequeñas y escamosos. Este grupo de pacientes mantuvieron o mejoraron su KPS, mejoraron el control local de la enfermedad y disminuyeron la necesidad de corticoides, siendo la causa primaria de muerte la progresión de la enfermedad de Base. En un estudio de Kondziolka que analizaba el tratamiento con RT holocraneana vs RT holocraneana más radiocirugía en pacientes con 2-4 metástasis, se observó que el tratamiento combinado mejoraba el control local del tumor.

Actualmente existe una tendencia para tratar un número mayor de metástasis en una sola sesión a partir de estudios que demuestran un buen control local luego del tratamiento de más de 3 metástasis. Las nuevas metástasis a distancia se reportan en 33-42% luego del tratamiento de radioterapia holocraneana, y en 39-52% luego de la radiocirugía (RC), pero el tratamiento holocraneano solo lo aplicamos una vez, mientras que podemos realizar radiocirugía a las nuevas lesiones luego de radioterapia holocraneana. Las metástasis de gran tamaño, mayores a 4 cm de

diámetro, deberían recibir tratamiento quirúrgico, mientras que para las lesiones pequeñas la radiocirugía es tan segura como la cirugía para su tratamiento (nivel I de evidencia). Si bien históricamente el tratamiento habitual de los pacientes con metástasis cerebrales ha sido la radioterapia holocraneana como adyuvancia de la cirugía, o como tratamiento único desde la implementación de la RC en las últimas décadas del siglo XX, se ha agregado esta opción terapéutica al esquema clásico para el manejo de esta entidad

La RC evita el deterioro cognitivo y el empeoramiento en la calidad de vida como consecuencia del tratamiento radioterápico holocraneano (nivel I de evidencia). Estos estudios nos aportan evidencia de grado I para la indicación de radiocirugía en el tratamiento de las metástasis, porque se asocia con el control local de la enfermedad, mejor tasa de sobrevida en grupos seleccionados de pacientes, preservación de las funciones cerebrales, tratamiento sin internación y con la posibilidad de continuar con la quimioterapia.

La resección de metástasis únicas seguidas de radioterapia holocraneana mejora el control local del tumor y la sobrevida de los pacientes. Este esquema ha sido validado por numerosos ensayos clínicos desde mediados de 1990. De todas formas, la incorporación de protocolos de quimioterapia con drogas más efectivas, las cuales han prolongado la sobrevida de la enfermedad primaria en muchos casos, ha generado un desafío adicional en el tratamiento de las metástasis cerebrales. Esto es evidente, por un lado, en los efectos adversos observados con la radioterapia holocraneana a mediano y largo plazo (leuco-encefalopatía), y por otro, la necesidad de tratar lesiones múltiples, pequeñas, de localización en áreas elocuentes o profundas del encéfalo, y con pacientes en condiciones clínicas muchas veces desfavorables para ser sometidos a una neurocirugía. En estos casos, la RC permite ofrecer una alternativa, sobre todo en pacientes que pueden tener una sobrevida prolongada al evitar la implementación inicial de radioterapia holocraneana.

El consenso general es que la administración de Radioterapia Holocraneana se asocia con un riesgo incrementado en el desarrollo de deterioro de las funciones neurocognitivas si lo comparamos con RC. Por eso, la radiocirugía es preferible en el tratamiento de lesiones cerebrales focales múltiples y de pequeño tamaño (hasta 4 lesiones de 3 cm). Otra ventaja es que se trata de un procedimiento ambulatorio, que la mayoría de las veces se completa en un solo día, siendo cómodo y mínimamente invasivo para el paciente oncológico. A su vez, la innovación en el desarrollo tecnológico de los equipos, software y dispositivos especiales ha permitido implementar protocolos de hipofraccionamiento (radiocirugía hipofraccionada). Esto incluso ha derivado en un nuevo concepto del término radiocirugía, definiéndose actualmente como la aplicación de radiación en condiciones estereotáxicas que abarca el fraccionamiento de 1 a 5 días. Estos esquemas permiten tratar lesiones grandes (> 3 cm de diámetro), lechos quirúrgicos de metastasectomías, lesiones periselares o peritroncales y re-irradiaciones en casos de recaídas locales.

De esta forma, en los últimos años se ha incrementado su implementación en el tratamiento paliativo de los pacientes con metástasis cerebrales, reduciendo la muerte de causa neurológica, y permitiendo una buena calidad de sobrevida. Las cercanías de las lesiones a los nervios craneales pueden causar radiotoxicidad a pesar de la brusca caída de las dosis más allá del blanco definido. Los factores que

incrementan el riesgo de daño de los pares craneales son las cirugías o radioterapias previas, un gran volumen irradiado y una gran cantidad de dosis administrada.

Bibliografía

- Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L: Gamma knife radiosurgery in the treatment of patients with single and multiple brain metastases from carcinoma of the breast. *Cancer J* 6:88-92, 2000
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 363:1665-1672, 2004
- Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al: Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 20:3644-3650, 2002
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama* 295:2483-2491, 2006
- Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, et al: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:27-35, 1996
- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaù FD, Lai P, Sawaya RE: Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22:2865-2872, 2004
- Bhatnagar A, Heron DE, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Analysis of repeat stereotactic radiosurgery for progressive primary and metastatic CNS tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:527- 532, 2002
- Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:898-903, 2006
- Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 6:153-160, 2007
- Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ: Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79:210-216, 1993
- Dziadziuszko R, Ardizzoni A, Postmus PE, Smit EF, Price A, Debruyne C, et al: Temozolomide in patients with advanced non-small cell lung cancer with and without brain metastases. a phase II study of the EORTC Lung Cancer Group (08965). *Eur J Cancer* 39:1271-1276, 2003
- Engh JA, Flickinger JC, Niranjan A, Amin DV, Kondziolka DS, Lunsford LD: Optimizing Intracranial Metastasis Detection for Stereotactic Radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 85:162- 168, 2007
- Epstein BE, Scott CB, Sause WT, Rotman M, Sneed PK, Janjan NA, et al: Improved survival duration in patients with unresected solitary brain metastasis using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.4 gray

and greater. Results of Radiation Therapy Oncology Group 85-28. Cancer
71:1362-1367, 1993

- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:745-751, 1997
- Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ, et al: Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:809-816, 2006
- Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Tomazzoli L, Bricolo A: Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 102 Suppl:75-80, 2005
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al: Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54:1886-1893, 2000
- Graus F, Walker RW, Allen JC: Brain metastases in children. *J Pediatr* 103:558-561, 1983
- Grossi F, Scolaro T, Tixi L, Loprevite M, Ardizzoni A: The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small-cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 37:61-67, 2001
- Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, Schoppa D, Patt YZ: Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment, and survival. *Ann Surg Oncol* 3:453-463, 1996
- Hankins JR, Miller JE, Salcman M, Ferraro F, Green DC, Attar S, et al: Surgical management of lung cancer with solitary cerebral metastasis. *Ann Thorac Surg* 46:24-28, 1988
- Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, Germanwala A, Lunsford LD: Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 52:1318-1326; discussion 1326, 2003
- Healy ME, Hesselink JR, Press GA, Middleton MS: Increased detection of intracranial metastases with intravenous Gd-DTPA. *Radiology* 165:619-624, 1987

- Hussain A, Brown PD, Stafford SL, Pollock BE: Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: Survival, tumor control, and patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:521-524, 2007
- Iwadata Y, Namba H, Yamaura A: Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res* 20:573-577, 2000
- Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL: Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 14:1085-1092, 1996
- Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, Asbell S, Isaacson S, Urtasun R: A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:53-58, 1991
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:427-434, 1999

